

**T.C**  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE**  
**OCAK 2005 İLE MAYIS 2014 YILLARI ARASINDA**  
**TİROİD OPERASYONU OLAN**  
**BASEDOW-GRAVESLİ, HASHİMOTO TİROİDİTLİ**  
**VE NODÜLER GUATRLI HASTALARDA**  
**TİROİD KANSERİ GÖRÜLME SIKLIĞININ**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Şahin BEDİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN**

**İZMİR**  
**2016**

**T.C**  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE**  
**OCAK 2005 İLE MAYIS 2014 YILLARI ARASINDA**  
**TİROİD OPERASYONU OLAN**  
**BASEDOW-GRAVESLİ, HASHİMOTO TİROİDİTLİ**  
**VE NODÜLER GUATRLI HASTALARDA**  
**TİROİD KANSERİ GÖRÜLME SIKLIĞININ**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Şahin BEDİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN**

**İZMİR**  
**2016**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde emeği geçen tüm bilim dallarındaki değerli hocalarıma ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimini aktaran hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Erdoğan'a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fehmi Akçiçek hocama vermiş olduğu destek ve duyduğu güven için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın gerçekleşmesi için Genel Cerrahi Anabilim Dalından Doç. Dr. Özer Makay ve Patoloji Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Yeşim Ertan hocalarıma bilimsel destek ve ilgileri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistik bölümünde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Timur Köse hocama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, servis ve poliklinik çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde üzerimde çok büyük emeği olan değerli aileme ve tüm bu süreçte daima yanımda olan sevgili eşime desteği için sonsuz teşekkürler.

İZMİR-2016

Dr. Şahin BEDİR

## ÖZET

### EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE OCAK 2005 İLE MAYIS 2014 YILLARI ARASINDA TİROİD OPERASYONU OLAN BASEDOW-GRAVESLİ, HASHİMOTO TİROİDİTLİ VE NODÜLER GUATRLI HASTALARDA TİROİD KANSERİ GÖRÜLME SIKLIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

#### **Amaç:**

Tiroid kanseri endokrin sistemde en fazla görülen kanser türüdür. Basedow-Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ise sık görülen otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Basedow-Graves ve Hashimoto tiroiditi hastalıklarının tiroid kanseri ile olan ilişkileri tartışmalı bir konudur. Çalışmanın amacı tiroid operasyonu olmuş, tiroid bezinde nodül bulunan Basedow-Graves ve Hashimoto tiroiditi hastalarının patoloji sonuçlarını inceleyerek, bu hastalıkların tiroid kanseri gelişimi üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2005-2014 yılları arasında tiroid bezinde nodül bulunan, tiroid operasyonu geçirmiş toplam 1668 hasta saptandı. Basedow-Gravesli 78 hasta (61 kadın, 17 erkek; ort. yaş 39,42), Hashimoto tiroiditli 138 hasta (126 kadın, 12 erkek; ort. yaş 49,24) saptandı. Hastaların demografik bilgileri, tiroid fonksiyon testi, tiroid otoantikor, tiroid usg, tiroid sintigrafisi ve tiroid patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm veriler SPSS 20,0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

#### **Bulgular:**

Çalışmada Basedow-Graves hastalarının %23,1' inde, Hashimoto tiroiditi hastalarının %52,2' sinde, Nodüler guatr hastalarının %38,7' sinde tiroid kanseri

saptandı. Basedow-Graves ile Hashimoto tiroiditi hastaları karşılaştırıldığında tiroid kanserinin Hashimoto tiroiditi hastalarında daha sık ( $p<0,001$ ) görüldüğü saptandı. Basedow-Graves ile Nodüler guatr hastaları karşılaştırıldığında tiroid kanserinin Basedow-Graves hastalarında daha az ( $p=0,008$ ) görüldüğü saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarıyla Nodüler guatr hastaları karşılaştırıldığında tiroid kanserinin Hashimoto tiroiditi hastalarında daha sık ( $p=0,003$ ) görüldüğü saptandı. Hashimoto tiroiditli hastalarda (ort. yaş 46,53) tiroid kanseri görülme yaşının Nodüler guatrlı hastalara (ort. yaş 51,02) göre daha erken yaşta görüldüğü ( $p=0,019$ ) saptandı. Basedow-Gravesli hastalarda tümör boyutunun Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrlı hastalara göre daha küçük ( $p<0,05$ ) olduğu görüldü. Basedow-Gravesli hastalarda papiller mikrokarsinom görülme sıklığının Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrlı hastalara göre daha fazla ( $p=0,004$ ) olduğu bulundu. Tiroid kanseri olan Basedow-Gravesli hastalarda tiroid reseptör antikörünün daha düşük ( $p<0,05$ ) olduğu saptandı. Tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri gelişimi üzerine etkisi olmadığı ( $p>0,05$ ) belirlendi.

### **Sonuç:**

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid kanseri gelişimi daha fazla görülmekle beraber kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid kanseri, Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi, Nodüler Guatr

## **ABSTRACT**

### **EVALUATING OF THE FREQUENCY OF THYROID CANCER RETROSPECTIVELY IN BASEDOW-GRAVES DISEASE, HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND NODULAR GOITRE PATIENTS WHO HAD THYROID OPERATION BETWEEN JANUARY 2005 AND MAY 2014 IN EGE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL**

#### **Aim:**

Thyroid cancer is a kind of cancer that is most seen in endocrine system. Basedow-Graves disease (BGH) and Hashimoto's thyroiditis (HT) are frequent diseases of autoimmune thyroiditis. It is argued that the relationship between Hashimoto's thyroiditis diseases and thyroid cancer. The aim of this work is to evaluate effects of these diseases on the progress of the thyroid cancer by investigating pathological result of the BG and HT patients who had an thyroid operation and had nodule on thyroid gland.

#### **Material and Methode :**

It was determined 1668 patients in total who had an thyroid operation and had nodule on thyroid gland in Ege University Medical Faculty Hospital between 2005 and 2014. It was determined 78 patients having BG (61 female,17 male; average age: 39.42), 138 patients having HT (126 female, 12 male; average age: 49.24). It is examined demographic informations, thyroid function test, thyroid antibody, thyroid USG, thyroid scintigraphy and thyroid pathological results of these patients as retrospective. All parameters are analysed by using SPSS 20.0 packaged software.

#### **Results:**

It was determined thyroid cancer in 23.1 percent of BG patients, 52.2 percent of HT patients, 38.7 percent of NG patients in this work. When BG patients was compared with HT patients, it was determined that thyroid cancer was more often

seen ( $p < 0,001$ ) in HT patients. When BG patients was compared with NG patients, it was determined that thyroid cancer was less seen ( $p = 0,008$ ) in BG patients. When HT patients was compared with NG patients, thyroid cancer was more often seen ( $p = 0,003$ ) in HT patients. When HT patients (average age: 46.53) was compared with NG patients (average age: 51.02), it was determined that thyroid cancer was seen in the earlier age ( $p = 0,019$ ) in HT patients. It was found that the frequency of papillary microcarcinoma in patients with BG was more ( $p = 0,004$ ) in comparison with HT and NG patients. It was seen that tumor size in BG patients was smaller in comparison with HT and NG patients. It was detected that TRAB was lower ( $p < 0,05$ ) in BG patients being thyroid cancer. It was stated that thyroid antibodies had no effect ( $p > 0,05$ ) on thyroid cancer development.

**Conclusion:**

Thyroid cancer development is seen more in patients with HT in our work on the other hand it thought that it needs more prospective work to arrive at a decision exactly.

**Key Words:** Thyroid cancer, Basedow-Graves disease, Hashimoto's thyroiditis, Nodular Goitre

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI.....	3
2.1.1 Tiroid Otoimmünite Sendromları.....	3
2.1.2 Tiroid Otoantikorları.....	3
2.2. BASEDOW-GRAVES HASTALIĞI.....	4
2.2.1 Etyopatogenez.....	5
2.2.2. Klinik belirti ve Bulgular.....	6
2.2.3. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.2.4. Ayırıcı Tanı.....	10
2.2.5. Klinik seyir ve Prognoz.....	11
2.2.6. Tedavi.....	11
2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ.....	14
2.3.1. Tanım ve Sınıflama.....	14
2.3.2. İnsidans ve Prevalans.....	15
2.3.3. Etyopatogenez.....	15
2.3.4. Klinik.....	16
2.3.5. Laboratuvar Değerlendirme.....	18
2.3.6. Ayırıcı Tanı.....	19
2.3.7. Tiroid Ultrasonografisi.....	19
2.3.8. Tiroid Sintigrafisi.....	20
2.3.9. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB).....	20



2.3.10. Tedavi.....	20
<b>2.4. TİROİD KANSERLERİ.....</b>	<b>22</b>
2.4.1. Etyopatogenez.....	22
2.4.2. Tanı.....	23
2.4.3. Soliter tiroid nodüllerinde malignite kriterleri.....	26
2.4.4. İİAB Endikasyonları.....	27
2.4.5. Tiroid Kanser Onkogenezi.....	27
2.4.5.1 Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri.....	28
2.4.6. Evreleme.....	28
2.4.7. Tiroid Kanserleri Alt Tipleri.....	31
2.4.7.1. Papiller Kanser.....	31
2.4.7.1.1. Papiller Karsinom Varyantları.....	33
2.4.7.1.2 Papiller Karsinom Alt Tipleri.....	33
2.4.7.2. Folliküler Kanser.....	36
2.4.7.3 Hürthle Hücreli Karsinom.....	37
2.4.7.4. Medüller Kanser.....	37
2.4.7.5. İndiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu.....	38
2.4.7.6. Tiroid Lenfoması.....	39
2.4.8. Tiroid Kanserlerinde Tedavi.....	39
2.4.8.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi.....	39
2.4.8.2. Medullar Tiroid Kanserinde Tedavi.....	41
2.4.8.3. Anaplastik Tiroid Kanserinde Tedavi.....	42
2.4.8.4. Tiroid Lenfomasında Tedavi.....	42
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>43</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>67</b>

**7.KAYNAKLAR.....69**

## TABLolar LİSTESİ

- Tablo-1** Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrı olan hastalarda görülen tiroid kanser tipleri.....44
- Tablo-2** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrı hastaların kendi içlerinde tiroid kanseri görülme yaşları açısından karşılaştırılması.....46
- Tablo-3** Tiroid kanseri saptanan Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrı hastaların kendi içlerinde cinsiyet açısından karşılaştırılması.....47
- Tablo-4** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrı hastalarda tiroid kanseri görülmesi açısından ort. Dominant Nodül Boyutunun karşılaştırılması.....48
- Tablo-5** Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrı hastalarda Malignite, Yaş, Tümör Boyutu, Papiller Mikrokarsinom ve Makrokarsinom, Multisentrisite, Lenf bezi metastazı, Uzak organ metastazı, Kapsül invazyonu, Damar invazyonu görülme sıklığının karşılaştırılması.....50
- Tablo-6** Basedow-Gravesli hastalarda TSH, sT3, sT4, TRAB, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri görülmesi açısından karşılaştırılması.....51
- Tablo-7** Hashimoto tiroiditli hastalarda TSH, sT3, sT4, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri görülmesi açısından karşılaştırılması.....52
- Tablo-8** Nodüler guatrı hastalarda TSH, sT3, sT4, TRAB, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri açısından karşılaştırılması.....53
- Tablo-9** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrı hastalarda tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması.....54

## KISALTMALAR

AMA:	Anti mikrozomal antikor
ANTI-TG:	Anti thyroglobulin
ANTI-TPO:	Anti thyroid peroksidaz
ANTI-TR:	Tiroid stimulan hormon reseptör antikorları
ATA:	American thyroid association
ATC:	Anaplastik tiroid kanseri
BG:	Basedow-Graves
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C-AMP:	Siklik adenozin monofosfat
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CTLA-4:	Sitotoksik T lenfosit ilişkili molekül
DTC:	Diferansiye tiroid kanseri
ECG:	European consensus Group
FDA:	Food and drug administration
FDG:	Flurodeoksiglukoz
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA:	Human lökosit antijen
HT:	Hashimoto tiroiditi
İ:	İyot
İFN- $\alpha$ :	İnterferon alfa
İG:	İmmunglobulin
İL:	İnterlökin
LAST:	Uzun etkili tiroid stimülatörü
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MALT:	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MAPK:	Mitojen aktive protein kinaz
MC:	Miliküri
MEN:	Multiple endokrin neoplazi
MG:	Miligram

MNG:	Multinodüler guatr
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRP:	Multidrug resistance associated protein
MTK:	Medüller tiroid kanser
NCCN:	National comprehensive cancer network
NG:	Nodüler guatr
ORT:	Ortalama
PAX8:	Paired box 8
PET:	Pozitron emisyon tomografi
PKKV:	Papiller karsinom klasik varyant
PPAR $\gamma$ :	Peroksizom proliferasyonu edici aktive reseptör gama
PTK:	Papiller tiroid kanseri
PTU:	Propiltiourasil
RAI:	Radyoaktif iyot
RAIU:	Radyoaktif iyot uptake
RAS:	Rat sarcoma oncogen
RET:	Re arranged during transfection
SLE:	Sistemik lupus eritematuzus
ST3:	Serbest triiyodotironin hormonu
ST4:	Serbest tiroksin hormonu
T3:	Triiyodotironin hormonu
T4:	Tiroksin hormonu
TBab:	Tiroid bloke edici antikor
TBG:	Tiroksin bağlayıcı globulin
TMG:	Toksik multinodüler guatr
TG:	Tiroglobulin
TPO:	Tiroid peroksidaz
TRab:	Tiroid reseptör antikorları
TSab:	Tiroid stimüle eden antikor
TSH:	Tiroid stimulan hormon
TSH-R:	Tiroid stimulan hormon reseptörü
TSHRab:	Tiroid stimulan hormon reseptör antikor

TSİ: Tiroid stimulan immunglobulin  
USG: Ultrasonografi  
VEGFR: Vasküler endotelyal growth faktör reseptör  
WHO: Dünya sağlık örgütü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) ve Basedow-Graves (BG) hastalığı bilindiği üzere otoimmün tiroid hastalıklarının en önemli iki paternidir (1). HT daha çok kadınlarda olmak üzere kronik bir durumdur. Genellikle bir miktar büyümüş tiroid bezi, çeşitli derecelerde hipotirodi ve tiroid antijenlerine karşı oluşan anti thyroglobulin (anti-tg) ve anti thyroid peroksidaz (anti-tpo) oto antikoru ile tiroid bezinin infiltrasyonu ile karakterizedir (1,2,3). HT ilk olarak Hakaru Hashimoto tarafından histolojik kriterlere dayanılarak tanımlanmıştır (4). Kronik inflamasyon ile kanser arasındaki ilişki ilk olarak 1863 yılında Virchow tarafından klinik ve epidemiyolojik kanıtlara dayanılarak kabul edilmiştir. Tiroid bezinde nodül bulunan HT'li hastalarda malignite gelişme ihtimali ilk olarak 1955 yılında Dailey tarafından öne sürülmüştür (5). Bu güne kadar bir çok çalışma yapılarak nodül içeren HT'li hastalarda malignite olma ihtimali araştırılmıştır (6,7,8). Bu güne kadar yapılan çalışmaların bir çoğunda tiroid bezinde nodül içeren HT'li hastaların tiroid kanseri olma riski HT olmayan tiroid bezinde nodül içeren hastalara göre daha yüksek saptanırken, bir kısmında ise HT ile tiroid kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (7,9,10,11).

BG hastalığı tiroid reseptör antikoru içeren, bu antikorun tiroid bezini uyarması sonucu tiroid hormon fazlalığı olan, oftalmopati, dermopati ile karakterize olan bir otoimmün tiroid hastalığıdır (12). Bu özellikler birlikte görülebileceği gibi, değişen sıklıklarda da birliktelik gösterebilirler. BG hastalığı çoğunlukla anti tiroid ilaçlar ve radyoyot ile tedavi edilmektedir. Radyoyot tedavisinden ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastalara total veya totale yakın cerrahi yapılmaktadır. BG hastalığı çoğunlukla tiroidin diffüz genişlemesi şeklinde bulgu verip, çoğunlukla noduler lezyon saptanmamaktadır. Palpasyon ile tiroid nodülü hastaların yaklaşık olarak %15 inde saptanmakta olup, ultrason ile bakıldığında bu oran %28.5-53 olarak saptanmaktadır (13,14,15). BG hastalığının malinite potansiyelini arttırıp artımadığı tam olarak bilinmemektedir. 1937 yılında Means ve ark. hipertiroidismın tiroid kanserine karşı koruyucu olduğunu söyleselerde, çok geçmeden bunu izleyen dekadlarda yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular nedeniyle bu düşünce terk edilmiştir (16). Tiroid bezinde nodül bulunduran BG hastalarının %0.4-10 unda tiroid kanseri saptanmaktadır (17,18). Bazı çalışmalarda BG hastalarındaki tiroid

kanserlerinin, BG hastalığı olmayanlarda görülen tiroid kanserlerinden daha agresif gittiği gösterilmiştir, ancak bunun patogenezi tam anlamıyla tarif edilememiştir (17,19). Tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör antikorunun tiroid kanseri gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (20,21).

Çalışmamızın amacı BG ve HT hastalıklarının tiroid kanserleriyle olan ilişkisini belirlemek olup, çalışmamızda kliniğimizde opere olmuş tiroid bezinde nodül bulunduran Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrli hastaları tiroid kanseri açısından karşılaştırmayı planladık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI**

#### **2.1.1 Tiroid Otoimmünite Sendromları**

Tiroid otoimmünitesi, Doniach ve arkadaşları tarafından HT bulunan hastaların serumlarında tiroglobulin antikorlarının gösterilmesiyle saptanmıştır (22). BG hastalığının otoimmün bir hastalık olduğunun anlaşılması, TSH reseptörlerine özgül bir IgG antikorun hastaların kanında gösterilmesi ile açıklanmıştır (23). Bu konudaki çalışmalarla tiroide ait otoimmün sendromların etiyojisi ve patogenezi hakkında pek çok bilgi elde edilmiştir. Otoimmün hipotiroidizm ile BG hastalığının çok fazla ortak özelliği olduğu, tiroid otoimmünitesine bağlı ancak klinik olarak daha az belirgin hastalıkların (subklinik hipotiroidizm, fokal tiroidit, postpartum tiroidit v.b.) genel popülasyonda oldukça sık görüldüğü bilinmektedir. Toplum üzerindeki çalışmalarla subklinik tiroid otoimmünitesinin nadiren aşikar tiroid disfonksiyonuna ilerlediği bildirilmektedir (24).

Hashimoto tiroiditi ve primer miksödem, otoimmüniteye bağlı hipotiroidizmin iki ana formudur. Hashimoto tiroiditi boyutu değişkenlik gösterebilen sert ve yüzeyi irregüler bir tiroid bezi ile otoimmün destrüktif sürecin yaygınlığına göre subklinik veya aşikar hipotiroidizm ile karakterizedir. Primer miksödemin tipik prezentasyonu guatr olmaksızın görülen, klinik olarak belirgin hipotiroidizmdir. Basedow-Graves hastalığı otoimmün hipotiroidizmle pek çok ortak immünolojik özellik gösterir, Basedow-Graves hastalığı için özellikle belirleyici olan tiroid stimulan hormon reseptör (TSH-R) oto-antikorları otoimmün hipotiroidisi olan bazı hastalarda görülmekle birlikte etkileri daha baskın olan destrüktif immün hasar tarafından baskılanmaktadır.

#### **2.1.2 Tiroid Otoantikorları**

Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (anti-Tg). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid antikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları anti mikrozomal antikor (AMA), Anti-TPO, Anti-Tg ve TSH-R antikorudur.

**A) Anti tiroid peroksidaz antikorı (Anti-TPO):** Tiroid peroksidaz (TPO) folikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş Tiroglobulin (Tg)'in folikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, BG hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

**B) TSH reseptör antikorları (Anti-TR):** BG hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (LAST) olarak isimlendirilmiştir. Anti-TR'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan immünglobulin (TSİ), BG hastalarının %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici antikor (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

**C) Anti-Tg:** Otoimmün tiroiditlerin %60-70, BG hastalarının ise %20-40 oranında saptanmaktadır. Anti-TPO ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (25).

## 2.2. BASEDOW-GRAVES HASTALIğI

Basedow-Graves hastalığı en sık görülen tirotoksikoz tipidir. İlk kez Galli bir hekim olan Caleb Parry tarafından 1825'te tanımlanmıştır. Ancak hastalık, 1835'te tanımlayan İrlandalı Robert Graves'in adıyla anılır. BG hastalığı kadınlarda 6 kat daha fazla görülmektedir. Her yaşta görülmese de genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkar (26,27). BG hastalığı, tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine

karşı tiroidi uyaran antikorların oluşturduğu bir otoimmün hastalıktır. Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı oluşan tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarı, aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. Bu antikorların tümüne birden tiroid reseptör antikorları (TRAb) denilmektedir (26,28).

### 2.2.1 Etyopatogenezi

Basedow-Graves hastalığı patogeneziindeki ana mekanizma tiroisitler üzerindeki TSH-R karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TSHRAb) TSH gibi etki göstermesidir (29). TSH-R, sinyal iletiminde siklik adenosin monofosfat (c-AMP) ve fosfotidilinositol yolunu kullanan G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir. Tiroid bezinin dışında (lenf nodu ve kemik iliği) veya içerisinde lenfosit, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulan TSHRAb'ları tarafından TSHR aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda c-AMP yapımı artarak hücrede hiperplazi ve hipertrofi, hormon yapımının artması, vaskülaritede artma gözlenir. Özellikle tiroidi infiltre eden ve tiroisteki antijenlere karşı duyarlılık gösteren T-helper 1 ve T-helper 2 hücre tiplerinin sitokin ve antikor üretiminde rolü önemlidir (29,30,31). Bazı antikorlar ise TSH-R'ye bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'nin etkisini engeller (TSH'yi bloke edici antikor). Bu bloke ve stimüle edici antikorların ikisi de aynı hastada olabilir ve tiroid stimülasyonunun derecesi bunların oranına bağlıdır. Bazı hastalarda antitiroid ilaç, radyoaktif iyot (RAİ) veya cerrahi tedavi sonrası bu bloke edici antikorların oranında artış olabilir. Ayrıca bu bloke edici antikorlar geç dönemde tiroid yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir (30, 32, 33).

Basedow-Graves hastalığına neden olan birçok predispozan faktör tanımlanmıştır. BG hastalığı birçok gen lokusunu birlikte tutan kompleks genetik bir hastalıktır (34). Monozigot ikizlerde Basedow-Graves'in görülme oranı % 30-40 iken dizigot ikizlerde bu oran % 3-9 arasındadır (35). Ayrıca BG hastalığı olanların ailesinde veya kendisinde Addison, insülin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroiditi, Miyastenia Gravis, Alopesi areata, Çölyak hastalığı, Primer gonadal yetmezlik, Vitiligo, Pernisioz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (36). Farklı etnik gruplara göre farklı human lökosit antijen (HLA) tipleri BG hastalığının oluşumundan sorumludur. Beyaz ırkta HLA-DR3 ve HLA-DQ1501 haplotipleri BG

hastalığı oluşumunda etkili bulunmuştur, ancak bu genler de % 5'den az genetik eğilim yaratmaktadır (30, 31, 35). Özellikle T hücresi üzerinde immünomodülatör etkisi bulunan sitotoksik T lenfosit ilişkili molekül 4 (CTLA-4) geni polimorfizmi ise bazı ırklarda belirlenmiştir. Ayrıca 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 gibi kromozomal lokasyonlar BG hastalığına eğilimi olan kişilerde sorumlu olarak tespit edilmiştir (35,37).

Basedow-Graves hastalığının kadınlarda ve özellikle üreme çağında daha sık olması östrojenin immün sistem üzerine etkisi veya X kromozomu ile ilişkili bir gen vasıtasıyla olabilir, ancak bunun sebebi tam açıklanamamıştır (34). Yine gebelikte artmış olan östrojenin etkisine bağlı olarak immünoşüpresyon mevcuttur ve doğumdan sonra plasental immünoşüpresyonun kalkması sonucu özellikle postpartum dönemin ilk aylarında BG hastalığının görülme olasılığı artmıştır (38).

Sigara içmek, az oranda BG hastalığı ile ilişkili olmakla beraber yüksek oranda oftalmopati ile ilişkilidir (37,38). Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişiler başta olmak üzere iyot veya iyot içeren ilaçlar BG hastalığının ortaya çıkarabilmektedir (30, 31, 34). Emosyonel stresin BG hastalığının başlamasında etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca başta Yersinia enterocolitica olmak üzere bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların BG hastalığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlere ek olarak interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) tedavisi, yüksek immünglobulin E (Ig-E) düzeyi, eksternal ışınlama gibi nedenlerin de BG hastalığına neden olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (30, 31, 34, 37, 38),.

Oftalmopati patogeneğinde, TSH-R veya ona benzer tiroid ile ortak bir antijen varlığına bağlı olarak ekstraoküler kasların, bağ ve yağ dokunun lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu vardır. Buradaki immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler sonucunda fibroblastlarca hidrofilik glikozaminoglikanlar salgınır ve ödem meydana gelir. Dermopati de buna benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır (30, 31, 39, 40).

### **2.2.2. Klinik belirti ve Bulgular**

Tiroidin büyümesi ile ilgili bulgular, tirotoksikoz tablosu ve bunlar dışında kalan belirti ve bulgular (infiltratif oftalmopati, pretibial miksödem, tiroid akropakisi) olmak üzere üç grupta toplanabilir (41).

**A) Tiroid bezinin durumu:** Genellikle tiroid bezi hafif ve orta derecede diffüz olarak büyümüş durumdadır. Seyrek olarak tiroidde dikkati çeken bir büyüme olmayabilir. Uzun sürmüş BG hastalığında nodülasyon eğilimi olabilir bu da toksik multinodüler guatr ile ayırımında tereddüte yol açabilir. Basedow-Graves hastalığında ileri derecede artmış gland dolaşımına bağlı tiroid üzerinde palpasyonla thrill hissedilebilir, üfürüm duyulabilir (41, 42, 43).

**B) Tirotoksikoz ile ilgili belirtiler ve bulgular:** Klinik tablonun önemli bir kısmını oluştururlar ancak bunlar nedeni ne olursa olsun tüm hipertiroidizmler de benzerdir, Basedow-Graves hastalığına özgü değildirler.

**1) Genel belirtiler:** Uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, iştah artmasına rağmen kilo kaybı, hiperaktivite, sinirlilik, irritabilite, kolay yorulma, ince tremor, sıcağa tahammülsüzlük olarak sıralanabilir (41,43).

**2) Deri belirtileri:** Deri ince, nemli, yumuşak ve sıcaktır. Kolay kızarıklık (flushing eğilimi). Palmar eritem, onikoliz ve daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve hiperpigmentasyon görülebilir. Saçlar incelmıştır, kolay dökülür, hatta yer yer açılmalar görülebilir (43,44).

**3) Gastrointestinal sistem:** Gastrointestinal transit zamanı kısalmıştır, bu da sıklıkla diare ve nadiren hafif steatore ile olan artmış defekasyon sıklığına neden olur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler görülebilir.

**4) Solunum sistemi:** Hipermetabolik durumun getirdiği oksijen ihtiyacı nedeniyle efor dispnesi sıktır.

**5) Dolaşım sistemi:** En sık kardiyovasküler belirti sinüs taşikardisi olup çoğu kez palpasyonla beraberdir. Hasta çarpıntıdan şikâyet eder. Yüksek kardiak output; sıçrayıcı nabız, artmış nabız basıncı, kalpte sistolik ejeksiyon üfürümleri ve üçüncü sesin duyulmasına yol açar. Bu durum yaşlı hastalar ve önceden kalp hastalığı olanlarda anginayı veya kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. Özellikle orta yaşlı ve yaşlılarda atrial fibrilasyon sıklıdır. Konjestif kalp yetersizliği atrial fibrilasyonlu hastalarda sık olmasına karşın sinüzal ritimde olanlarda da görülebilir (41,44).

**6) Gonad fonksiyonları:** Kadınlarda oligomenore ve amenore gelişebilir. Erkeklerde libido azlığı ile birlikte impotans oldukça sıklıdır. Jinekomasti gelişebilir, fakat fertilitenin devam etmesi de sık görülen bir durumdur (41,44).

**7) Nöromuskuler sistem:** Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk sık görülen semptomlardır. Kas güçsüzlüğü proksimal kaslarda belirgindir. Tendon refleksleri canlıdır. Uçlarda düşük amplitüdü, hızlı bir tremor oldukça tipiktir. Koreatoid tremorlar ve parkinsonizm tremorları daha seyrek görülür. Hiperaktivite eğilimi, anksiyete, duygusallık, bazen depresyon merkezi sinir sistemi belirtileridir.

**8) Üriner sistem:** Polidipsi ve poliüri görülebilir.

**9) İskelet sistemi:** Tiroid hormonlarının kemik rezorbsiyonuna olan direkt etkisi uzun süren tirotoksikozda osteopeniye sebep olur. Hiperkalsemi hastaların %20'sinde gelişir, ancak hiperkalsiüri nadirdir.

**10) Göz bulguları:** Canlı bakış, göz kapağı retraksiyonu sempatik aktivite fazlalığına bağlıdır (41,44).

### **C) Diğer klinik bulgular**

**1) Graves oftalmopatisi:** Basedow-Graves hastalarının %10-25'inde aşikâr Graves oftalmopatisi görülmektedir. Sadece göz kapağı tutulması hastaların %30-

45'inde, manyetik rezonans görüntüleme (MRİ) bulguları düşünüldüğünde bu oran %70'e çıkmaktadır (45,46).

Basedow-Graves hastalığına ait spesifik göz bulguları infiltratif oftalmopatidir. Bunun başlıca bulguları, kapak retraksiyonu ile birlikte periorbital ödem, egzoftalmi, konjunktiva irritasyonu ve ödemi ve oftalmoplejidir. Bunların hepsinin bir arada bulunması gerekmez, bulguların ve belirtilerinin derecesi de hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. (41,45).

Oftalmopatinin en erken belirtileri göz kuruluğu, gözlerde kum atılmış hissi, gözlerde rahatsızlıktır. Hastaların üçte birinde egzoftalmi (proptozis) vardır. Genellikle iki taraflı seyrek olarak tek taraflıdır. Nedeni retroorbital dokuda mukopolisakkarid, yağ, su, lenfosit ve plasmositlerin birikmesidir. Proptozis derecesi Hertel egzoftalmometresi kullanılarak ölçülür. Şiddetli vakalarda, özellikle uyku sırasında göz kapaklarının kapanmasında yetersizlik varsa proptozis korneanın açık kalmasına ve hasar görmesine neden olabilir. Oftalmopleji göz kaslarının tutulması sonucu ortaya çıkar. Tutulan kasa göre belirli bir yöne bakış mümkün olmaz, konverjans bozulur. Diplopi ortaya çıkabilir. En önemli manifestasyon orbitanın apeksinde optik sinirin basıya uğramasıdır. Bu durum papil ödemine, periferik alan defektine ve eğer tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olabilir (41, 45, 47).

Graves hastalığı olan çoğu hastada oftalmopatinin klinik bulguları azdır. Ayrıca Graves oftalmopatisi hastaların %75'inde tirotoksikoz tanısı öncesindeki veya sonrasındaki yıl içinde gelişir (41).

**2) Pretibial miksödem:** BG hastalığı olan hastaların %5'inde, hemen daima orta derecede ya da şiddetli oftalmopati varlığında oluşur. En sık olarak tibianın anterior ve lateralinde olmakla birlikte, cilt değişiklikleri diğer bölgelerde de özellikle travma sonrası olmak üzere oluşabilir. Tipik lezyon inflamasyon olmayan, pembe veya mor renkli ve portakal kabuğu görünümüne sahip ender bir plakittir. Nadiren tibianın üst kısmına ve ayaklara doğru ilerler (47).

**3) Tiroid akropatisi:** BG hastalığında %1den daha az hastada görülen çomaklaşmaya verilen isimdir. BG'li hastada çomaklaşma ile birlikte oftalmopati ve dermopati yoksa diğer sebepler araştırılmalıdır (47).

Klinik prezantasyon tirotoksikozisin şiddetine, hastalığın süresine, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda hipertiroidi, sıklıkla atrial fibrilasyon, kalp yetersizliği ve miyopati ile ortaya çıkar. Bazen yaşlılarda hipertiroidinin beklenen belirti ve bulguları yerine güçsüzlük, çevreye ilginin azalması, iştahsızlık ve bulantı klinik tabloya hakimdir (apatetik tirotoksikoz) (41).

### **2.2.3. Laboratuvar Bulguları**

BG hastalığında TSH düzeyi baskılanmış, total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Hastaların %2-5'inde sadece serbest T3 artmıştır (T3 tirotoksikozu). Bu durum iyot alımının sınırlı olduğu bölgelerde görülür. Bunun tersi bir durum da serbest ve total T4 düzeylerinin artmış, T3 düzeylerinin normal olduğu T4 toksikozu ise, iyot fazlalığının neden olduğu hipertiroidizmde görülür. BG hastalığını diğer hipertiroidilerden ayırmada TSH reseptör antikörlerinin gösterilmesi faydalıdır. TPO antikörlerinin pozitifliği de tanıda yardımcıdır (47,48).

Tiroid ultrasonografi (USG)'de ise genelde tiroid boyutları artmış, eko dağılımı homojen ya da hafif veya orta derecede ekojenite göstermektedir. Doppler USG'de tiroid kanlanması artmıştır. Klasik olan nodül olmaması, diffüz guatr varlığıdır. Ancak milimetrik boyutta nodüllerin varlığı nadir değildir. Bununla beraber büyük nodül ya da nodüllerin olması BG hastalığını reddettirmemektedir (46).

İyot uptake ayırıcı tanıda önemlidir. İyot-131 uptake 10 miliküri (mC) oral olarak verilir. 2. saat ve 24. saatte tiroid loju aktivitesi bir gamma sayıcı ile sayılır. % kaçının tiroid glandında tutulduğu hesaplanır. BG hastalığında uptake yüksektir. Uptake çoğu kez sintigrafi esnasında ilave veri olarak hesaplanmaktadır. BG hastalığının sintigrafik görünümünde diffüz bir tutulma, homojenite ya da hafif heterojenite görülebilir. Nodül varlığı durumunda hiperaktif nodül ise BG hastalığı ve toksik nodüler guatr arasında tanının gözden geçirilmesi gerekmektedir. Hipoaktif nodül varlığında ise nodüler diferansiye karsinomlar açısından tetkik edilmesi gerekmektedir (46).

### **2.2.4. Ayırıcı Tanı**



Biyokimyasal olarak kesinleştirilmiş tirotoksikoz, palpasyonda diffüz guatr, oftalmopati, pozitif TRab, anti-TPO ve sıklıkla bireysel veya ailesel otoimmün bozukluk öyküsü olan hastada BG hastalığının tanısı aşıkardir. Bu özelliklerin eksik olduğu hastalarda BG hastalığını nodüler tiroid hastalığı, destrüktif tiroidit, ektopik tiroid dokusu ve factitious tiroiditiden ayıracak en güvenilir metod radyonüklid incelemeler olan tiroid sintigrafisi ve uptake'dir.

Tirotoksikozun klinik özellikleri panik atak, mania, feokromasitoma ve malignansi ile birlikte olan kilo kaybı gibi diğer bozuklukları taklit edebilir. TSH düzeyi normal ise tirotoksikoz tanısı kolayca ekarte edilir (47).

### **2.2.5. Klinik seyir ve Prognoz**

Uygun tedaviler öncesi mortalite %10-30 civarındaydı. Hafif BG hastalığı olan hastalar spontan relaps ve remisyon gösterirler. Hiç tedavi görmemiş hastalarda bile spontan remisyon oranı %20-30 dolayındadır. Sadece antitiroid ilaçlarla 1 yıllık tedaviden sonra, hastaların remisyonda kalma oranı %50 civarındadır. Önceden hastalığın seyri için tahmin yapmak güçtür. Ancak tiroidi büyük olan, kanında yüksek titrelerde antikor bulunan kimselerde remisyon olasılığının daha düşük olduğu söylenebilir (41,47).

Göz hastalıklarının seyri, genellikle tiroid hastalığından bağımsızdır. Oftalmopati tipik olarak başlangıçtaki 3-6 ayda kötüleşir, bunu 12-18 aylık dönemde yumuşak doku değişikliklerinde düzelmelerin olduğu plato fazı izler. Bununla birlikte hastaların %5-10'unda gidiş daha fulminantır, akut fazda optik sinir basısı veya korneal ülserasyonlar varsa müdahale gerektirir. Ekstraokuler kasların fibrozisine bağlı diplopi geç dönemde gelişebilir. Bazı çalışmalarda radyoaktif iyot tedavisinin hastaların küçük bir kısmında göz bulgularını kötüleştirdiği ileri sürülmüştür. Antitiroid tedavi ve cerrahinin göz bulguları üzerine kötü etkileri yoktur. Tiroid dermopatisi Graves hipertiroidizmin gelişiminden 1-2 yıl sonra oluşur, spontan olarak düzebilir (41,47).

### **2.2.6. Tedavi**

Hipertiroidinin tedavisinde üç seçenek vardır: Tıbbi tedavi, cerrahi tedavi, radyoaktif iyodla tedavi. Vakanın durumuna göre bu yöntemlerden biri seçilebilir, bir tedavi yönteminin ardından başka bir tedavi yöntemini uygulamak gerekebilir (41, 46, 47).

### **1-Tıbbi tedavi:**

**A) Thiourea (thiocarbamide) grubu ilaçlar:** Bu grupta propiltiourasil (PTU), methimazole ve carbimazol bulunmaktadır. Tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid hormon sentezini bloke ederler. İyodun tiroid hücresi içinde organik hale gelmesini ve iyodotirozin moleküllerinin eşleşmesini ('coupling') engellerler. Bu ilaçların tiroid içinde immünoregulator mekanizmalara etkili olduğu, antikör düzeyini azalttığı ve bu yolla remisyonu kolaylaştırdıkları da ileri sürülmektedir. PTU periferde T4'den T3 dönüşümünü inhibe eder. Bununla birlikte çok şiddetli tirotoksikozlar hariç, bu etkinin minör bir yararı vardır ve methimazole ile kıyaslandığında yarı ömrü çok daha kısadır (methimazole yarı ömrü 6 saat, PTU yarı ömrü 90 dakika) (41,47).

Carbimazol, bizim ilaç piyasamızda yoktur. PTU tedavisinde başlangıç dozu 6-8 saatte bir 100-200mg'dır ve hastalık süresince bölünmüş dozlarda devam edilir. Methimazole'de ise başlangıç dozu 8-12 saatte bir 10-20mg'dır ancak ötiroidizm sağlandıktan sonra günde tek doz olarak verilmesi mümkündür. Antitiroid ilaçların başlangıç dozları, tirotoksikozun düzelmesine göre yavaş yavaş azaltılabilir (titrasyon rejimi). Tedavi başladıktan 3-4 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri ve klinik belirtiler değerlendirilir. Doz serbest T4 düzeylerine göre titre edilir. Titrasyon rejiminde ilaçların günlük mutlak idame dozları methimazole için 20-10mg, PTU için 50-100mg'dır. Alternatif olarak, başlangıç dozu olduğu gibi bırakılır ve ilaçların neden olduğu hipotiroidizmden kaçınmak için levotiroksin ilavesi ile kombine şekilde verilebilir (blok-replasman rejimi). Levotiroksin dozu serbest T4 düzeylerini normal düzeyde devam ettirecek şekilde ayarlanır. Blok replasman rejiminin remisyona oranının daha üstün olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (47).

Maksimum remisyona oranı (%30-50'nin üzerinde) 18-24 ayda sağlanır. Tedavi kesildikten sonra relaps açısından hasta bir yıl boyunca yakından takip edilmeli, daha sonra en azından yılda bir kez kontrolü yapılmalıdır. Şiddetli hipertiroidizmi ve

büyük guatrı olanlarda relaps daha siktır, ancak gidişatı önceden bilmek mümkün değildir (41,47).

Antitiroid ilaçların en sık yan etkileri rash, ürtiker, ateş ve artraljidir (%1-5). Bunlar spontan olarak düzelebileceği gibi, verilen ilaç başka bir antitiroid ilaç ile değiştirildiğinde de düzelebilir. Nadir ama majör yan etkileri hepatit, sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom ve en önemlisi agranülositoz (%1den az)'dur. Majör yan etkileri görüldüğünde antitiroid ilaçların kesilmesi zorunludur ve tekrar başlanmamalıdır (41,47).

**B) Beta-blokerlerle tedavi:** Artmış beta adrenerjik aktivite çarpıntı, titreme, tremor, anksiyete ve sıcak intoleransı yakınmalarından sorumludur. Tiroid hormon yapımı üzerine direkt etkisi olmamakla birlikte tüm beta blokörler bu şikayetlerin düzelmesini sağlayabilir. Bazı beta blokörler T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Propranolol, atenolol ve metoprolol gibi uzun etkili beta 1 antagonistler tedavide önerilir. Beta blokör tek başına tedavi olarak uygulanamaz. Tanı testleri tamamlanmadan beta blokör tedavisi başlanabilir (49).

**C) Potasyum iyodür ve sodyum ipodate tedavisi:** Potasyum iyodür, sadece hormon sentezini değil, önceden sentezlenmiş hormonların salınımını da engeller, bu nedenle etkileri tiocarbamide grubu ilaçlardan daha çabuk fakat geçicidir. Genellikle tiroidektomiye hazırlık amacıyla kullanılırlar. Tiroidin damarlanmasını ve kanlanmasını azaltırlar. Sodyum ipodate şeklindeki iyod ise tiocarbamide grubu ilaçları kullanamayan hastalar için düşünülebilir (41,47).

## **2-Cerrahi Tedavi**

Antitiroid ilaç sonrası relaps gelişen hastalarda bir tedavi seçeneği olup özellikle 40 yaşın altındaki hastalarda radyoaktif iyot tedavisine tercih edilir. En sık kullanılan yöntem merkezlere göre değişmekle birlikte bilateral subtotal tiroidektomidir. Tirotoksik krizden kaçınmak ve bezin damarlanmasını azaltmak amacıyla operasyon öncesi antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmeli, ameliyat öncesi 10 gün tedaviye potasyum iyodür eklenmesi önerilmektedir. Tecrübeli bir cerrah

tarafından yapıldığında cerrahinin majör komplikasyonları olan kanama, larengeal ödem, hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir kesisine sık rastlanmamaktadır. Fakat hipotiroidizm radyoaktif iyot tedavisine göre sadece hafif derecede azalmıştır (41, 46, 47).

### **3-Radyoaktif İyot Tedavisi**

Graves hastalarının çoğu tek doz RAI ile etkin bir şekilde tedavi edilir. Hastaların yaklaşık %10'unda 2.doza ihtiyaç duyulabilir. Tedavinin tam olarak etkisinin görülmesi için yaklaşık 3-6 aya ihtiyaç duyulur. Çünkü öncelikle depolanmış hormonlar salınır ve kullanılır.

Graves hastalığında görülen exoftalmus tiöre ve RAI ile kontrol altına alınamaz. Hatta RAI tedavisi sırasında exoftalmus şiddetlendirebilir. Bu durumda steroid tedavisine başvurulur.

Graves hastalığının tedavisinde doz seçiminde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Standart tedavi dozu 8-15 mCi'dir. Ancak büyük tiroid bezinde doz artırılır, yüksek radyoaktif iyot uptake'i durumunda doz düşürülür(50)

## **2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ**

### **2.3.1. Tanım ve Sınıflama**

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit) iyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en sık nedenidir. İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterizedir. Folliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan TPO ve Tg proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo, yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir (51).

Hashimoto tiroiditi, 1912 yılında Hakuru Hashimoto tarafından "Struma Lymphomatosa" olarak adlandırıldı. Tiroid dokusunun plazma hücreleri ve

lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid follikül formasyonu, parankimde fibrozis, atrofi ve diffuz guatr ile giden bu klinik durum Hashimoto Tiroiditi olarak adlandırılmaktadır (4). T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyojide önemli rol oynamaktadır.

Hashimoto tiroiditi klinik evresine göre dört gruba ayrılabilir. Erken evrede hastaların çoğu ötiroiddir, guatr yok veya küçüktür. Hastalık ilerledikçe sert, diffüz, küçük veya orta büyüklükte bir guatrla beraber otoimmün tiroidit kliniği oluşmaya başlar. Büyük ve sert bir guatr ilerlemiş hastalığın bulgusudur. Sitotoksik otoimmün reaksiyonun belirgin olduğu atrofik tiroiditle beraber hipotiroidi gelişir ve bu iki durumun birlikteliği Hashimoto tiroiditinin son evresini oluturur (52).

### **2.3.2. İnsidans ve Prevalans**

Popülasyonda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır. İnsidansın 1 yıl için %0,3-1,5 olduğu bildirilmektedir. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında kadınlarda tespit edilmekte ve ailevi özellik göstermektedir. Olguların %95'i kadındır, kadınlarda erkeklerden 8-10 kat daha sık gözlenmektedir. Antikor pozitifliği yaş ile birlikte artar; 70 yaş ve daha büyük kadınlarda %33'e kadar çıkar. TPO ve TG otoantikorlarının her ikisinde pozitif olduğu ve TSH'nın yüksek olduğu kadınlarda hipotiroidizm her yıl %5 oranında gelişir (52,53).

Hashimoto tiroiditi, primer tiroid bezi yetersizliğinin (Guatrlı hipotiroidizm) en önde gelen sebeplerindendir (54). Turner, Klinefelter ve Down sendromu gibi kromozomal bozukluklarda da görülme sıklığı yüksektir (55,56). Ayrıca otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülmektedir (56).

### **2.3.3. Etyopatogenez**

Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis vardır. Tiroid bezi içindeki lenfositlerin eşit oranda T ve B hücrelerinden oluştuğu saptanmıştır. İnfiltrat olan T hücrelerinin çoğunda alfa/beta T hücre reseptörleri vardır. T hücrelerinden

interferon, interlökin-2 (IL-2) ve CD25 ekspresyonu artmıştır. Ayrıca tiroglobulin bağlayan lenfosit sayısında artış vardır. Foliküller küçük olmasına rağmen, her bir tiroid hücresi büyüktür ve granüler, pembe (oksifilik değişiklik) sitoplazma içerirler. Bu hücelere Hurthle veya Askanazy hücreleri denir. Eğer hastanın serumunda yüksek tiroid otoantikörler varsa ve lenfosit infiltrasyonu saptanmışsa, Hashimoto tiroiditi tanısı konabilir. Hastalığın atrofik formunda ise tiroid bezi küçüktür, lenfosit infiltrasyonu vardır, ancak fibröz doku tiroid parankiminin yerini almıştır (57).

Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi, normal immün cevaptaki bozukluk sonucunda oluşmaktadır. Bu konuda otoantijenlerin yapısal değişikliği, erişkin hayatta yasaklanmış klonların yaşaması, B ve T hücre fonksiyonlarının bozulması, tiroid içi B hücre birikimi ile baskılayıcı/sitotoksik T hücre oranının sayı ve işlev olarak rölatif eksikliğinin rolü olabileceği gibi hipotezler mevcuttur.

Baskılayıcı T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri B lenfositleri uyarmakta ve hücrel immün cevap olarak tiroid mikrozomal ve tiroglobulin antijenlerine karşı antikörler üretilmektedir. Otoimmün tiroiditlerdeki doku harabiyetinde poli ve monoklonal mikrozomal antikörlerin sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Tiroid folikül epiteli bazal membranında depolanmış olan immünkomplekslerdeki antikörler doku hasarlanmasına neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin antikörleri belirgin artmışken, ileri dönemlerde kaybolabilmektedirler. Ancak anti-mikrozomal antikörler (AMA veya anti-TPO) yıllarca pozitif kalmaktadırlar. Tirotropin engelleyici antikörlerin mevcudiyeti tirotropinin (TSH) reseptöre bağlanmasını bloke etmektedir. Hashimoto tiroiditinde programlı hücre ölümü yani apoptozis, tiroid harabiyetinde önemli rol oynar. Fas reseptörü ile ligand (Fas 1 ) arasındaki ilişki apoptozisi sağlarken, bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. HLA sistemi ile ilgili çalışmalarda HLA-DR3, B8 ve DR-5 ile önemli birliktelik göstermektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalıklarında HLA-B8 birlikteliği vardır (58).

#### **2.3.4. Klinik:**

Hashimoto tiroiditli hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez, rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Klinik tablo,

asemptomatik vakalardan miksödem tablosuna kadar değişkenlik gösterir. Fibröz formla seyreden formda, hastalar hipotiroidinin semptomları ile hekime müracet eder. En sık karşılaşılan tablo, asemptomatik guatrı olan orta yaşlı bayanlardır. Hastalar genellikle 40-65 yaşları arasında tanı almaktadır (59). Ortalama tanı aldığı yaş kadınlarda 59, erkeklerde ise 58'dir. Hashimoto tiroiditli hastalarda, piramidal lob difuz büyür, kıvamı sert ve yüzeyi irregülerdir. %13 olguda özellikle yaşlılarda, yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir (59). Trakea, özafagus veya laringeal sinire bası nadirdir, bölgesel lenf adenopati çoğu kez bulunmaz. Guatrın hızlı büyümesi özellikle fibröz varyanta olur, fakat bu bulgular lenfoma veya karsinoma şüphesini artırır. Tiroid bezi tek taraflı büyüme gösterebilir ve ötiroid bir hastada soliter nodül veya multinodüler guatrla karışabilir. Tiroid lojunda ağrı veya hassasiyet yoktur. Genellikle tiroid glandın büyümesi sessiz olur ve asemptomatiktir. Bazende, De Quervain hastalığına benzer olarak, tiroid dokusunda oluşan hızlı büyüme veya hasasiyetle seyreder, ancak klinik De Quervain tiroiditindeki gibi şiddetli değildir. Subklinik hipotiroidili hastalarda, nadiren de olsa olguların % 20' sinde hipotiroidinin aşikar klinik bulguları ile karşımıza gelebilir (53). Atrofik formda, tiroid dokusunun volümü çok küçüktür veya ileri derecede atrofiktir. Atrofi tiroid bezindeki otoimmun reaksiyonun sonucu olarak oluşur

Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroid dokusunda destriksüyona bağlı olarak geçici tirotoksikoz %5 oranında izlenebilmekte ve Hashitoksikozis olarak isimlendirilmektedir (60). Bu dönemde, tiroid dokusunda palpasyonda hasasiyet yakınması olabilir, takiben hastalarda geçici hipotiroidi ve bunu ötiroid dönem izler.

Hashimoto tiroiditi, diğer otoimmun hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Yapılan çalışmalarda, multiple endokrin neoplazi (MEN) 2' li hastalarda %70, Turner sendromunda %50, Adison hastalığında %20 ve Down sendromunda ise %20 oranında hastalığın birliktelik gösterdiği bildirilmektedir (61).

Son yıllarda, Hashimoto tiroidit ile birlikte nadir görülen klinik tablolar da bildirilmiştir. Bu durumlar; bazı hastalarda tiroid bezinde amiloid birikiminin görülmesi, lenfositik interstisyel pnömoni varlığı veya ensefalopatidir. Hashimoto tiroiditli bazı hastalarda steroide cevap veren ensefalopati saptanmış ve oluşan bu klinik tablo Hashimoto ensefalopatisi olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların kliniğinde,

EEG anormaliğinin yanı sıra konvülsiyonlarda görülebilmektedir. BOS' ta protein konsantrasyonu ( > 45 mg/dl ) yüksek olarak bulunur ve bazı hastalarda immünoglobulin G sentezinde artış ve oligoklonal bant tespit edilmiştir. Yine bazı olgularda klinik durum ve tedaviden bağımsız olarak antiroid antikörler ve immün kompleksler tespit edilebilir (62).

Ayrıca, Hashimoto tiroiditi, hipogonadizm, diabetes melitus, hipoparatiroidizm ve pernisiyöz anemi ile de birliktelik gösterebilir. Bu kombinasyona, "poliglandüler yetmezlik" sendromu denir. Poliglandüler yetmezlik sendromlarının 3 formu vardır, Tip 1 sendromda; hipoparatiroidizm, mukokutanöz candidiyazis, Adison hastalığı ve nadiren hipotiroidi vardır (63). Tip 2 sendrom daha sık görülür ve diabetes melitus, hipotiroidizm, adrenal yetmezliği ve nadiren gonadal ve hipofizer yetmezlik ile birliktelik gösterir (64,65). Tip 3 sendromda adison hastalığı ve hipoparatiroidizm hiç görülmezken, tiroid patolojisi mutlaka vardır. Bu sendromun diğer komponentleri ise; pernisiyöz anemi, diabetes melitus, gonadal yetmezlik, alopesi, çölyak, myastenia gravis ve sarkoidozdur. Ancak insidansları tam olarak bilinmemektedir (66). Bazı hastalarda tiroid patolojisinin Hashimoto tiroidit ile başladığı ve zamanla riedel tiroiditine dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir. Diğer organlarda, spesifik otoimmün hastalıklarla ( vitiligo, Myastenia Gravis, trombositik purpura, alopesi, sjörge sendromu v.b) ve sistemik otoimmün hastalıklarla ( romatoid artirit, sistemik lupus eritamatozis, progresif sistemik skleroz v.b ) birliktelik gösterebilmektedir (64,67).

### **2.3.5. Laboratuvar Değerlendirme**

Hashimoto tiroiditi düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto antikörleridir. Hashimoto tiroiditli hastaların %50-75' i tanı anında ötiroiddir. %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm, %5 civarında da aşikar hipotiroidizm görülebilir. Çok az sayıda hastada da hipertiroidizm saptanabilir. Başlangıç dönemlerinde serum T3 ve T4 değerleri normal saptanırken TSH baskılanmış olabilir. Bunun nedeni dekstrüksiyona uğrayan tiroid dokusundan kan dolaşımına geçen tiroid hormonlarıdır. Hastalık ilerledikçe azalan hormon yapımını kompanze etmek için TSH yükselir. RAIU ve serum T4 düşer. Normal serum T3 ve T4 düzeyi ile birlikte TSH'nın artmış olmasına subklinik



hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemlerde serum T3 ve T4 düşük, TSH' ın yüksek olduğu aşikar hipotiroidi görülebilir (68).

Tiroid otoantikörleri Hashimoto tiroiditli hastalarda Anti-TPO antikor %80-99 oranında, anti-TG antikor ise %35-60 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-TG pozitif hastaların hemen tümünde anti-TPO pozitif, buna karşın anti-TPO pozitif olguların ancak %65' inde anti-TG pozitif bulunmuştur (69). Antimikrozomal antikorlar da organa özgü olup komplemanı fikse ederler. Yüksek titrede elde edilen değerler otoimmün tiroid hastalıkları için oldukça spesifiktir. Tiroid otoantikörleri normal popülasyonda ve diğer tiroid hastalıklarında da pozitif saptanabilmektedir (68).

Anti-tiroid peroksidaz antikoru, direk sitotoksik etkisiyle tiroid hücre lizisi yapabilir. Ayrıca tiroid peroksidaz enziminin aktivitesini inhibe ederek etkisini gösterir (70). Yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (71). Ayrıca antikor düzeyleri hastalık boyunca dalgalanma göstermekle beraber daima yüksek kalır, ancak bezin tamamen atrofiye uğraması ile birlikte titrasyonları keskin bir düşüş gösterir.

Ağır hipotiroidilerde laboratuarda TSH hemen daima >100 mU/L, FT4 ve sT3 ise en düşük düzeylerde dir. Anti-TPO ve anti-Tg gibi tiroid otoantikör titreleri genelde çok yüksektir. Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol çok yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüktür. Trigliserid hafifçe yükselmiş olabilir. Karaciğer enzimleri genelde ılımlı derecede yükselmiştir. İndirek bilirubinde hafif bir artma olabilir. Anemi bazen görülebilir.

### **2.3.6. Ayırıcı Tanı**

Hashimoto tiroiditi hastalığında asimetrik bir guatrın bulunması, tiroid otoantikörleri pozitif olsa bile multinodüler guatr ya da tiroid karsinoması ile karıştırılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ayırıcı tanıya yardımcı olur.

BG hastalığı ve postpartum tiroidit ile hashimoto hastalığının ayrımı, birincisinde karakteristik göz bulgularının eşlik etmesi, diğerinde ise doğumu takip eden 2-4 ay içerisinde ortaya çıkmasından ötürü zor değildir.

### **2.3.7. Tiroid Ultrasonografisi**

Hashimoto tiroiditinde ultrasonografi tiroid volümünü belirlemede yararlı olur. Klasik olarak heterojen bir görünüm vardır. Genel bir hipoekoik görünüm saptanabilir, bu özellik hastalığın aktivitesinin arttığı dönemlerde daha belirginleşir. Yaygın veya bantlar şeklinde fibrozis görülebilir. Sıklıkla psödonodüler görünüm olur. Bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir. Tanı tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ile desteklenmelidir (72).

### **2.3.8. Tiroid Sintigrafisi**

Tiroid sintigrafisinde multinodüler guatr, hiperfonksiyone veya hipofonksiyone nodülü ve BG hastalığını taklit eden görünümler alınabilir. Hashimoto tiroiditi için diyagnostik değildir. Uptake normal, yüksek veya düşük olabilir (73)

### **2.3.9. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Hashimoto tiroiditi tanısı için İİAB genelde gerekli değildir. Nodüler guatrlı olgularda, tedaviye rağmen büyüyen nodül varlığında maligniteyi ekarte etmek için İİAB yapılır (74).

### **2.3.10. Tedavi**

Hashimoto tiroiditi'nin tedavisi hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişir. Ötiroid ve küçük olan guatrların tedavisiz olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyük guatrlı ötiroid hastalarda TSH baskılama dozunda tiroid hormon replasman tedavisi uygulanabilmektedir. Tiroksin tedavisiyle guatrın küçüldüğünü hatta bazı hastalarda ortadan kaybolduunu bildiren çalışmalar mevcuttur (75,76). Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalara profilaktik amaçla verilen L-tiroksin tedavisinin otoimmün tiroiditin selüler (B lenfosit) ve serolojik (Anti-TPO) göstergelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle hastalığın ilerlemesini kontrol etmek amacıyla L-tiroksin tedavisi uygulanabilir. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda yapılan baka bir çalışmada tiroksin tedavisinin tiroid volümü üzerine etkisi gösterilememiştir (77).

Hipotiroid olgularda L-tiroksin tedavisi gereklidir. Subklinik hipotiroidizmli (Serum T3 ve T4 normal, TSH 5-10 mU/L arasında) hastalarda tedavi verilip verilmemesi konusunda tartımlar bulunmaktadır (78). Subklinik hipotiroidinin aterosklerotik gelişimle ilgili olumsuzlukları, depresyonu artırıcı etkisi sebebiyle tedavi verilmesi tarafında olanlar ağırlıktadır. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda; 45 yaşın üzerinde erkek hastada, özellikle hipotiroidizme ait semptomları, hiperlipidemisi ve yüksek titrede antikörleri varsa ve kalp hastalığı yoksa tiroid hormon replasmanı önerilmektedir (71). Ancak subklinik hipotiroidi de L-tiroksin tedavisi ile ilgili 2005 Amerikan konsensusu kararları 5.1-10 mU/L arasındaki TSH düzeyleri gösteren olgularda kullanılmasının gerekli olmadığı şeklindedir. Ventriküler aritmiler, atrium fibrilasyonu gibi kardiyolojik nedenler varsa kullanılması sakıncalıdır (46).

Aşık hipotiroidizmi (TSH düzeyi >10 mIU/ml ) olan hastalara L-tiroksin başlanması kaçınılmazdır. Altta yatan otoimmün bozukluğun tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber tedavideki amaç ötiroidiyi sağlamaktır. L-tiroksin dozu serum TSH düzeyini normalin alt sınırına yani 0.3-1.0 IU/L getirecek şekilde ayarlanmalıdır.

Erişkinlerde ortalama L-tiroksin replasman dozu 150-200 microgram/gün olup tedaviye başlandıktan sonra genellikle ömür boyu devam edilmelidir. Aşık hipotiroidizmde %24' e varan oranlarda düzelme bildirilmesi nedeniyle tedavinin devamı açısından belli aralıklarla TSH'nın yükselip yükselmediği kontrol edilebilir (79).

Hashimoto tiroiditinin erken dönemlerinde görülebilen geçici bir hipertiroidi beta blokörler ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Belirgin BG hastalığı tablosu gösteren hastalar ise antitiroid ilaçlarla tedavi edilmelidir. Sık tekrarlayan tirotoksikoz atakları oluyorsa radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi uygulanabilir.

Otoimmün tiroiditlerde günlük 200 mg selenyum verilmesinin anti-TPO düzeylerini azalttığı saptanmıştır. L-tiroksin tedavisine selenyum eklenmesiyle antikör düzeylerinde görülen azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Selenyumun antienflamatuvar etkisi olduğu gibi, antioksidan özelliğe sahip glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerinin yapısında da bulunur (80).

Cerrahi tedavi sadece önemli bası semptomları mevcudiyetinde veya operasyona neden olabilecek düzeyde multinodüler guatrı veya kanser yönünden kuvvetli şüphe varsa düşünülebilir.

## **2.4. TİROİD KANSERLERİ**

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık %1 oranındadır. Tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır (81,82). Türkiyede meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir (83). En sık görülen endokrin maligniteleridir (84). Diğer kanserlerle birlikte değerlendirildiklerinde en iyi kür, uzun yaşam oranı ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler göstermektedirler (85).

Erişkinlerde tiroid kanseri görülme insidansı yaşla artmakta olup, tanı anındaki ortalama yaş aralığı 45 ile 50 arasındadır (86,87). Kadınlarda tiroid kanseri prognozu daha iyidir. En sık görülen tip papiller kanserdir. Metastatik tiroid kanserleri klinikte çok nadir görülür ve en sık böbrek, meme, akciğer, gastrointestinal sistem kanserlerinden kaynaklanır.

### **2.4.1. Etyopatogenez**

Etyolojik faktörler; diyetle iyot eksikliği, radyasyon, coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler), ırk (Yahudiler), guatrojenler (kimyasal ve diyet), daha önce varolan tiroid hastalıkları (kolloidal nodüler guatr, BG hastalığı, Hashimoto tiroiditi), ilaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları), tiroid ameliyatı geçirmiş olmak, yaş, cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek, ama prognoz iyi), aile öyküsü, obezite, paratiroid adenomu, östrojen, sigara, alkolizm, meme kanseri, gardner sendromu, cowden hastalığıdır (88,89).

Tiroid kanserindeki patogenetik faktörlerden en önemlisi radyasyondur. Tiroid kanseri ve radyasyon ilişkisi ilk olarak Duff ve Fitzgerald tarafından 1956'da tanımlanmıştır (90). Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon öncelikle papiller daha az sıklıkla da folliküler tipte differansiye tiroid kanseri için önemli bir risk

oluşturmaktadır. Radyasyona maruziyetin 5 yılından sonra, her yıl tiroid bezinde yeni nodül gelişme riski %2 artar ve 30 yıl sonra en yüksek insidansa ulaşır.

Tiroid kanserlerinde genetik faktörlerin de rolü olduğu, folliküler hücrelerden kaynak alan karsinomlar içeren familyal sendromların gösterilmesi ile tespit edilmiştir. Tiroid kanserleri; osteomalar, epidermoid kistler ve desmoid tümörlerin birlikte görüldüğü Familyal Adenomatöz Polipozis Sendromu (Gardner Sendromu)'nda görülebilirler.

Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersizliği durumunda, sürekli ve şiddetli TSH uyarısı ile tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkar. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretme yeteneğinde yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini arttırmaktadır. Endemik guatr bölgelerinde folliküler tiroid kanseri papiller tiroid kanserinden daha sık görülmektedir ancak bu bölgelere iyot profilaksisi uygulandığında oran tersine dönmektedir (91). Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarıyla birlikteliği bilinmektedir. Fokal veya diffüz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserinin ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar saptanmış olup bir çok sayıda seri yayınlanmıştır (92,93). BG hastalığında bulunan tiroid uyarıcı antikorun, karsinogenezde TSH benzeri etki gösterebileceği belirtilmektedir. Genel olarak BG hastalığında tiroid kanseri sıklığı açısından araştırmalar yapılmaktadır.

#### **2.4.2. Tanı**

Tiroid hastalıkları tanısı için; anamnez, fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilen tetkiklerdir.

#### **A) Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları:**

Hastaların anamnezinde çocukluk ve genç erişkinlik döneminde boyun bölgesine radyasyona maruz kalmak önemlidir. Uzun zamandan beri mevcut olan guatrın son zamanlarda hızla büyümesi anaplastik karsinom için uyarıcıdır.

Fizik muayenede tiroid kanserini akla getiren bulgulardan en önemlisi soliter tiroid nodülüdür. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Nodülün veya kitlenin

trakeaya fiksasyonu, sert olması, son zamanlarda hızla büyümesi, disfaji, disfoni veya ses kalınlaşması ve servikal lenf bezlerinin büyümesi nodülün malign olma olasılığını arttırır (94).

### **B) Laboratuvar Testleri:**

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 olarak görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid hormon düzeyleri tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli serum testleridir. T3 hormonu etkin olan moleküldür. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik sonuçlar olabildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu doğru olarak yansıtmayabilir. Tiroid hormon fonksiyonu genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. TSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini saptamak için tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesi gereklidir. TSH değerini düşüren hiperfonksiyone nodüllerin benign olma olasılığı yüksektir. Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde kullanılan serum Tg ölçümü tamda nonspesifiktir.

### **C) Ultrasonografik Bulgular:**

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir. USG; tiroidin boyutları, parankim özellikleri hakkında bilgi verirken, tiroiddeki nonpalpable nodülleri saptayabilir, nodüllerin sayıları, boyutları, eko özellikleri ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir (94). Çapları 3 mm'ye kadar olan nodülleri USG tespit edebilir. Ultrasonografik olarak nodüller; solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve

Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler. Nodüllerin malign benign ayırımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite riski yüksektir. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir. Palpasyon veya başka bir görüntüleme yöntemiyle saptanan nodülün büyüklüğünü ölçmek, benign olma ihtimali yüksek olan basit kistleri ayırt etmek, malignite ihtimalini arttıran sınır düzensizliği, hipoekojenite, diffüz mikrokalsifikasyonların varlığı ve intranodüler hipervaskülarizasyon gibi özellikleri tespit etmek için ultrasonografi yararlıdır (72,95). Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir.

#### **D) Sintigrafik Bulgular:**

Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması açısından önemli bir tanı aracıdır. Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken, hipofonksiyonel nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyonel olan nodüllerde malignite olasılığı fonksiyonsuz nodüllere göre daha düşüktür.

#### **E) Bilgisayarlı Tomografi (BT):**

BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tetkiktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da uygulanır.

#### **F) Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

MRI'nin de kullanım alanları BT ile benzerdir. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır.

### **G) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi:**

Boyun ultrasonografisi eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmuştur, minimal invaziv, güvenli ve ayaktan hastalara uygulanabilen bir yöntemdir. İİAB'de amaç, 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümün içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirilmesi malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir. İİAB yapılacak nodülün seçiminde boyut önemli bir kriterdir. İİAB için esas endikasyon soliter nodül varlığıdır. On milimetreden küçük nodüllerde beklenen yaşam süresinin toplumdan farklı olmaması nedeniyle takip tercih edilmektedir. İİAB'nin önemli bir eksiği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt edememesidir. Bir diğer sorun bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile ilişkili olmasıdır. Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik kanserler, metastatik tümörler ve lenfomalardır.

#### **2.4.3. Soliter tiroid nodüllerinde malignite kriterleri:**

1. Yaş <20->60 risk artar.
2. Aile öyküsünün olması riski artırır.
3. Erkeklerde kadınlara göre risk daha fazladır.
4. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alımı hikayesi riski artırır.
5. Nodül çapı >3 cm ise risk artar.
6. Nodülde büyüme malignite riskini artırır.
7. Beraberinde ses kısıklığı, disfaji, vena kava sendromu, boyunda palpabl lenf nodülü varlığı malignite riskini artırır.



#### 2.4.4. İİAB Endikasyonları:

-Yüksek riskli hastalarda (birinci derece akrabalarda tiroid kanser hikayesi, çocukluk çağında eksternal radyasyon maruziyeti, hemitiroidektomi sonrası tiroid kanseri tespit edilmesi, pozitron emisyon tomografi (PET)'de fluorodeoksiglukoz (FDG) aktivitesi, Multiple Endokrin Neoplazi);

\*Ultrasonografik olarak şüpheli nodül varlığı: >5 mm

\*Anormal servikal lenf nodu varlığı: tüm nodüller

\*Nodülde mikrokalsifikasyon: >1 cm

-Solid nodül;

\*Hipoekoik: >1 cm

\*İso veya hiperekoik: >1-1.5 cm (öneri gücü daha düşük)

-Miks kistik-solid nodül;

\*Ultrasonografik şüpheli bulgu yok ise: >1,5-2 cm

-Pür kistik nodül: tedavi amaçlı değil ise endikasyon yoktur (96).

#### 2.4.5. Tiroid Kanser Onkogenezi

Tiroid malignitelerinin çoğu yavaş seyirlidir. Az bir kısmı ise lokal nüks ve metastazlar yaparak mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Günümüzde tiroid kanserinde prognozun yaş, tümör boyutu, histolojik grade, lokal yayılım ve uzak metastazlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda tiroid kanserinin moleküler genetiği hakkındaki veriler hızla artmaktadır. Follikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Birçok tiroid kanseri tiroid follikül hücrelerinden kaynaklanmaktadır (97). Büyüme ve nodül gelişimini uyaran en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Tiroid hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için hücreye önce bir uyarı gereklidir. Uyarıların bağlandığı reseptörler aracılığı ile sitoplazmada bulunan sinyal aktarım proteinleri aktive olur, hücre çekirdeğinde bulunan transfaktörler aktive edilerek gen

aktivasyonu ve protein sentezi başlar. Böylece ilgili gende transkripsiyonlar başlar. Bu genlerin tümör başlangıcı ve gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda İİAB sonucu indeterminate veya şüpheli olarak rapor edilen hastalara da tiroid kanser tanısı koyabilmek için sıkça görülebilen somatik genetik değişikliklerin saptanmasının yararlı olabileceği bildirilmektedir (98).

#### **2.4.5.1 Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri;**

Papiller tiroid karsinomu: Ret /PTC, MET, RAS, p53, TRK-1, MYC, FOS, BRAF

Foliküler tiroid karsinomu: KRAS, MYC, FOS, PAX8/PPAR $\gamma$ , p53, PTEN

Medüller tiroid karsinomu: RET, RET / MTC

Anaplastik tiroid karsinomu: P53, RAS, BRAF

#### **2.4.6. Evreleme**

Tümör davranışını belirleyebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için birçok sınıflama yapılmıştır.

European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlamıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri;

- Yaş,
- Karsinom cinsi,
- Hücre tipi,
- Tiroid dışına yayılım,
- Uzak metastaz.

1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve arkadaşları tarafından önerilen **AGES** sisteminde;

- Yaş (Age)
- Histolojik derece (Grade)
- Yayılım (Enlargement)

-Tümör boyutu (Size)

1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı **AMES** sisteminde ;

-Yaş (Age)

-Metastaz (Metastazis)

-Yayılım (Enlargement)

-Tümör boyutu (Size)

Pasieka ve arkadaşları tarafından tanımlanan, tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile oluşturulan **DAMES** sisteminde;

-DNA ploidi (DNA ploidy)

-Yaş (Ages)

-Metastaz (Metastazis)

-Yayılım (Enlargement)

-Tümör boyutu (Size)

TNM sınıflamasında; tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu, metastaz,

AGES sistemine alternatif olarak **MACIS** sisteminde;

-Metastaz (Metastazis)

-Yaş (Age)

-Tam olmayan rezeksiyon (Completeness surgery)

-Tiroid dışı yayılım (Invasion of cancer)

-Tümör çapı (Size) parametreleri yer almaktadır.

TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir. Diferansiye tiroid kanserli tüm hastalarda AMES, AGES, MACIS sınıflamalarına göre nüks riskleri hesaplanabilmektedir. Preoperatif olarak değerlendirildikten sonra yine aynı kriterler göz önünde bulundurularak postoperatif olarak bu hastalar tekrar değerlendirilmelidir (99,100). Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz varlığıdır. Unrezektabl tümörler de kötü prognoza sahiptir. Tiroid

kapsülüne ve çevre dokuya lokal invazyon yapan tümörler intratiroidal tümörlerle karşılaştırıldığında mortaliteyi 10 kat arttırdığı görülmüştür (101).

### **Diferansiye Tiroid Kanserlerinde TNM Sınıflaması (96)**

#### Tanım

T1: Tümör çapı  $\leq 2$  cm

T2: Tümör çapı 2-4 cm

T3: Tümör çapı  $>4$  cm, tiroid içine sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon olması

T4a: Tiroid kapsülünü aşır subkütan doku, larinks, trakea, ösofagus veya reküren larinjeal siniri invaze eden herhangi bir boyutta tümör

T4b: Prevertebral fasya, karotid arter veya mediastinal damar invazyonu olan tümör

TX: Boyutu bilinmeyen ancak ekstratiroidal yayılımı olmayan tümör

N0: Metastatik lenf nodu olmayan

N1a: 6. bölge lenf nodlarına metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal lenf nodları)

N1b: Servikal veya üst mediastinal lenf nodu metastazı

NX: Cerrahi sırasında lenf nodu değerlendirilmemiş

M0: Uzak metastaz olmayan

M1: Uzak metastaz olan

MX: Uzak metastaz değerlendirilmemiş

Evreler	Hastanın yaşı $<45$	$\geq 45$
Evre I	herhangi bir T ve N, M0	T1, N0, M0
Evre II	herhangi bir T ve N, M1	T2, N0, M0
Evre III		T3, N0, M0
Evre IVA		T1/T2/T3, N1a, M0
		T4a, N0/N1a, M0
Evre IVB		T1/T2/T3/T4a, N1b, M0
Evre IVC		T4b, herhangi bir N, M0
		herhangi bir T ve N, M1

## 2.4.7. Tiroid Kanseri Alt Tipleri

Tiroid kanserleri iki ana epitelyal hücreden kaynaklanır. Papiller, folliküler ve Hürthle hücreli kanserler primitif ön barsak kaynaklı hücrelerden gelişirler. Bu hücreler tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludur. Medüller tiroid kanseri nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişir. Folliküler hücre kaynaklı diferansiye tiroid kanserleri (DTC) ve anaplastik tiroid kanseri (ATC) gibi iki ana gruba ayrılır. Tiroid folliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen kanserler, diferansiye kanserlerdir. Diferansiye kanserler papiller ve folliküler kanserlerden oluşur ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte tüm tiroid kanserlerinin %70-90'nını oluştururlar (102).

Tiroid kanserlerinde klinik bulgular kanser türüne ve hastalara göre değişiklik gösterir. Genellikle iyi diferansiye tiroid kanserleri uzun süreden beri varolan ve değişiklik göstermeyen asemptomatik kitleler halinde başvururlar. Bununla birlikte uzun süreden beri sessiz duran guatrda hızlı bir büyüme veya yeni gelişen bir tiroid kitlesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Ancak esas olarak papiller ve folliküler kanserlerin %70'i, medüller kanserlerin %50'si asemptomatik seyredir.

Erişkin popülasyonun %4-7'sinde klinik olarak belirgin tiroid nodülü mevcuttur (90). Ancak bu nodülerin çoğu benign olup, malignite oranı %5-10 arasındadır. Otopsi raporlarında insidental olarak rastlanabilen tiroid kanserleri yaşam süresinin uzun olabileceğini akla getirmektedir. Anaplastik tip tiroid karsinomunda ise ortalama yaşam beklentisi 6 aydır.

### 2.4.7.1. Papiller Kanseri

Papiller tiroid kanseri (PTK), tiroid karsinomları arasında %80 oran ile en sık görülen tiptir. Kadınlarda insidans üç kat daha fazladır. Radyasyona maruziyet ile ilişkili differansiye tiroid karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon PTK gelişiminden sorumlu tutulabilir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nun tanımlaması ile "papiller ve folliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş,

berrak, derin girintiler “groove” ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı olduğu, folliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümörlerdir”. Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler ya da kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir (103). PTK hücrelerinin nükleusları hücreye optik berrak görüntü veren “buzlu cam” olarak adlandırılan çok ince dağılmış kromatine sahiptirler. Bu tümörlerde sıklıkla “psammom cisimciği” denilen konsantrik kalsifiye olmuş yapılar izlenir.

Makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdırlar. Beyaz-kahverengi renkte olup papiller yapılardan dolayı granüler görünümündedirler. Kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyondan dolayı kumlu görünümde olabilir. Hastalığın birden fazla odakta (multifokal) olması sıktır. Nadiren tümörler düzgün şekilde çevrelenmiş, hatta kapsüllü olabilirler.

Mikroskopik olarak, tümör papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden meydana gelir. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir. PTK’nda, nükleusların bazı karakteristik özellikleri vardır;

-Üst üste gelme özelliği (overlapping) gösteren, normal follikül epitel hücresi nükleusundan daha büyük ve daha ovalimsi, berrak veya buzlu cam özelliğindedir. Nükleer membran oldukça kalındır, nükleol görülmez.

-Nükleusun uzun eksenine paralel yarıklı şekilde izlenen nükleer kıvrımlar (nuclear groove) bulunur.

Hücrelerin çekirdeği tipik olarak geniş, oval ve buzlu cam görünümünde olup membranı belirgindir. Çekirdekçiği küçük belirgindir ve periferik yerleşimlidir. Berrak çekirdekte marginal çekirdekçik “Orphan Annie gözü” olarak adlandırılan görünüme sebep olur (104). Şeffaf nükleuslar olguların %80’inde, intranükleer psödoinklüzyonlar %80-85’inde, nükleer groove’lar ise hemen hemen tamamında görülür. Bu özellikler, PTK’larında, diğer tiroid lezyonlarına göre daha sık izlenir ancak PTK için patognomonik değildir (105). Psammom cisimcikleri olguların %40-50’sinde bulunur. Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir (105). PTK’unda mitoz seyrekdir ya da yoktur.

Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. Genellikle lenfatik yolla yayılır ve lenf bezlerine metastaz yaparlar. Olguların yarıya yakınında tanı konulduğu anda komşu lenf nodu metastazı vardır. Hastaların az bir kısmında tanı anında, en sık akciğerlerde olmak üzere hematojen metastaz vardır.

#### **2.4.7.1.1. Papiller Karsinom Varyantları**

Tüm PTK'ların yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. PTK'un varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılık gösterir. PTK'un birçok (yaklaşık 15 tip) varyantı tanımlanmasına rağmen sadece bazı tiplerin prognostik açıdan önemli olduğu gösterilmiştir.

#### **2.4.7.1.2 Papiller Karsinom Alt Tipleri (105)**

1-Papiller Mikrokarsinom (Okkült Papiller Karsinom)

2-Foliküler Varyant - Diffüz Folliküler Varyant

- Enkapsüle Folliküler Varyant

3-Enkapsüle (Kapsüllü) Varyant

4-Diffüz Sklerozan Varyant

5-Tall Cell Varyant

6-Kolumnar Hücreli Varyant

7-Solid Varyant

8-Warthin Benzeri Varyant

9-Diğerleri - Oksifilik (Hurthle hücreli) Varyant

- Berrak Hücreli Varyant

- İğsi Hücreli Varyant

- Lipomatöz Stromalı Varyant

- Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren Varyant

- Kribriform Varyant

- Miksoid Varyant

Kapsüllü ve papiller mikrokarsinom varyantlarının prognozu klasik PTK'dan daha iyidir. American Thyroid Association (ATA) 2009 kılavuzunda yüksek hücreli

(tall cell), kolumnar hücreli ve diffüz sklerozan tiplerin prognozunun daha kötü olduğu vurgulanmaktadır (96).

**A) Papiller mikrokarsinom:** WHO, 1 cm ve daha küçük çaptaki PTK'larını papiller mikrokarsinom olarak tanımlamıştır. Bu tümör için kullanılan bazı farklı terminolojiler mevcuttur: Okkült papiller karsinom, okkült sklerozan karsinom, küçük papiller karsinom, kapsülsüz sklerozan tümör.

Lenfatik metastaz yapma eğilimi olduğu için bu tümörlerde de diğer PTK tipleri gibi uygun cerrahi rezeksiyon yapılır. İnvazyon yapmadıkları sürece ablasyon endikasyonu taşımazlar. Önceki kılavuzda multisentrik mikrokarsinoma iyot tedavisi verilmesi gerektiği vurgulansa da 2009 yılında revize edilen ATA kılavuzunda bu grupta rekürrenslerin sık görüldüğü, ancak iyot tedavisinin bu nükslerin sıklığını azaltmadığı vurgulanmış, bu nedenle bu hasta grubu için iyot tedavisi kesin endikasyon olmaktan çıkarılmıştır (96).

**B) Folliküler varyant:** Tamamen folliküler tipte olup; papiller karsinomun berrak nükleus, psammom cisimcikleri, infiltratif büyüme özelliği ve biyolojik davranışına sahip tümör tipidir. Prognozu, klasik tip PTK'una benzer. Bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğilimi klasik tipten daha azdır. Ancak boyun dışına uzak metastaz, klasik tip PTK'a göre daha yüksek orandadır (105). İki alt gruba ayrılmaktadır:

-Diffüz folliküler varyantta tiroid glandı diffüz olarak tümör ile infiltredir. Bu tip vakalarda lenf nodu metastazı ve uzak metastaz daha yaygın olup, prognozu kötüdür.

-Enkapsüle folliküler varyantta tümör kapsülle çevrili ve iyi sınırlı görünümündedir. Mikroskopik olarak folliküler tiptedir ve papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşır. Prognozu oldukça iyidir.

**C) Enkapsüle (kapsüllü) varyant:** Mikroskopik olarak iyi sınırlı fibröz bir kapsül ve papiller karsinomun sitolojik özelliklerini içeren folliküler yapılar veya tamamen papiller yapılardan oluşmaktadır. Bu tümörlerde prognoz çok iyidir, uzak metastaz veya tümöre bağlı ölüm insidansı sifıra yakındır (105).



**D) Diffüz sklerozan varyant:** Tüm PTK'larının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Daha çok çocuklarda ve genç yaş grubunda görülür. Mikroskopik olarak; yaygın skuamoz metaplazi, bir veya her iki lobda diffüz tutulum, lenfatikler içinde mikropapiller yapılar, çok sayıda psammom cisimciği, lenfosit infiltrasyonu ve aşırı fibrozis ile karakterize olup bütün özelliklerin bir arada bulunması gerekir. Lenf nodu metastazı, uzak metastaz sık görülür (105).

**E) Tall cell (uzun hücreli) varyant:** Sıklıkla yaşlı hastalarda görülmektedir. Tümör büyük çaplı olmaya eğilimlidir. Mikroskopik olarak, tümör tümüyle dallanmalar gösteren papiller yapılardan meydana gelmektedir. Papiller yapıları örten hücrelerin nükleusları bazal yerleşimli ve sitoplazmaları oksifiliktir. Mitoz oranı yüksektir. Tümör genellikle tiroid kapsülü dışına yayılmıştır. Lokal nüks, servikal lenf nodu metastazı, trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık gözlenmektedir. Vasküler invazyon sıklıkla saptanmaktadır. Bu hastalarda prognozun kötü olduğu belirlenmiştir (105, 106, 107).

**F) Kolumnar hücreli varyant:** PTK'unun nadir bir formudur. Tümör büyük çaplı olmaya eğilimli ve kapsülsüzdür. Mikroskopik olarak, papiller yapılar belirgin ve papiller yapı etrafındaki hücreler yüksek kolumnar tiptedir. Nükleuslar hiperkromatik olup, gerçek veya psödostratifikasyon göstermektedir. PTK'una özgü nükleer özellikler pek görülmemektedir. Psammom cisimcikleri nadirdir. Mitoz sıklıkla izlenir. Lenf nodu metastazı ve uzak metastaz sıktır, prognoz kötüdür (105).

**G) Solid varyant:** PTK'unun solid varyantı tanısı için tümörün solid komponentinin %50'den fazla olması gerekir. Çocuklarda sık görülür (105).

**H) Warthin benzeri varyant:** Nadir görülür. Mikroskopik olarak tükrük bezlerindeki warthin tümörüne benzer, tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalıdır, papiller yapılar lenfoplazmositik infiltrasyon içerir. Prognoz klasik tipte aynıdır (108).

**D) Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant:** Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör hücreleri Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir ve mitokondri sayıları fazladır. Ailesel olma eğilimi vardır. Klinik seyir klasik tip papiller karsinomdan pek farklı olmamakla birlikte bazı çalışmalarda daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (109).

#### **2.4.7.2. Folliküler Kanser**

Foliküler tiroid kanserleri tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık % 5-10 oranında ve daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülürler (81, 110, 111). ABD’de görülme sıklığı azalmakta olup, bu durum günlük iyot alımının artırılması ile ilgilidir. Kadın erkek oranı 3/1 olup, 50 ve daha ileri yaşlarda sıklığı artar (81, 111, 112). Genel olarak guatr zemininde, solit hızlı büyüyen bir nodül ile kendini belli eder (81). Foliküler kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Ameliyat sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelenmesi ile belirlenir (111). Kanseri kapsül ve damar tutulmasının bulunması olup, nükleer atipi, geniş kapsül ve damar invazyonunun görülmesi kötü prognostik belirtidir (113). Minimal invazif foliküler kanser damar tutulumu olmaksızın tümörün tiroid kapsülüne mikroskopik invazyonu olarak tanımlanmaktadır. Hurthle hücreli kanser ise foliküler hücre ile sitoplazmik mitokondrial yapı değişikliğini gösterir, daha ileri evre ve tiroid dışına yayılmaya eğilimlidir (113). Lenf noduna yayılım, yaygın olmayıp % 8-13 arasında, uzak metastaz ise olguların % 10-15’inde görülür (114).

Foliküler kanserlerde Rat Sarcoma Oncogene (RAS) onkogeninde nokta mutasyonu olguların % 40’ında görülür. Fonksiyonu tirozin kinaz membran reseptöründen gelen sinyalleri mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağına taşımaktır. RAS mutasyonunun olması Garcia-Rostan ve ark. tarafından kötü prediktif değer olarak belirtilmiştir (115,116). Paired box 8 (PAX8) geni tiroid foliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak rol oynar, bu faktörle birlikte peroksizom proliferasyonu edici aktivatör reseptör gama (PPAR $\gamma$ )’da değişiklik görülmektedir (115)

Foliküler kanserde prognostik bulgular ileri evre, yaş, tümör karakteristiği olarak belirlenebilir. Kırk yaş altında 10 yıllık survi % 95, 40 yaş üstünde ise % 80’dir (114). Papiller kanserin tersine foliküler kanserlerde okült veya mikrokanser

terimi yoktur, bununla birlikte tümör çapının artmasıyla mortalite ve nüks arasında lineer ilişki mevcuttur (114)

#### **2.4.7.3 Hürthle Hücreli Karsinom**

Hürthle hücreli karsinom bütün tiroid kanserlerinin %3-6'sını oluşturur. Tiroid folliküler hücrelerinden kaynaklandığına dair bulgular mevcuttur. Hürthle hücreleri büyük ve eozinofilik sitoplazmaya sahip folliküler hücrelerdir (117). Onkositik veya oksifilik hücreler olarakta adlandırılırlar. Benign Hürthle hücreli neoplazilere göre daha fazla küboidal ve kolumnar hücre içerir. İyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresif seyreder ve daha yüksek uzak metastaz oranlarına sahiptir (118). Tümör olguların %50'sinde bilateral, %30'unda ise multifokal olma eğilimindedir (119). Beş ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91-%76 arasındadır (120). Dünya Sağlık Teşkilatı Hürthle hücreli neoplazileri, folliküler hücreli neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul etmiştir. Hürthle hücre neoplazmini Hürthle hücreli karsinomdan ayırmak çok güçtür. Hürthle hücreli karsinomu saptayan en güvenilir kriterler; rejyonel veya damar invazyonu, yandaş yapılara makroskopik invazyon, lenf nodu veya uzak metastazların varlığıdır (121). Radyoaktif iyot tutma bakımından folliküler kanserlerden ayrılırlar. Hürthle hücre neoplazmi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %75'den fazlasını Hürthle hücrelerinin oluşturması gerekir (122). En fazla rastlanan klinik bulgu, tiroid lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda 2 kat daha sık görülür (121). Akciğer, beyin, karaciğer, kemik ve adrenal organ metastazları görülebilir. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyona maruz kalanlarda sık görülür. İİAB yaparak Hürthle hücreli karsinomu, neoplaziden ayırmak mümkün değildir. Anöploidi varlığı kötü bir prognostik faktördür. Hürthle hücreli karsinom nedeniyle ölen hastaların tümünde anöploidi saptanmıştır. Yine ileri yaş, 4 cm'den büyük tümörlerde, kapsül invazyonu, lenf nodu ve uzak organ metastazı saptanan olgularda prognoz daha kötü seyretmektedir (121).

#### **2.4.7.4. Medüller Kanser**

Medullar tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden çıkar (123). Yaklaşık tiroid kanserlerinin % 2-5'ini oluşturur (123,124). Meduller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 25'i herediter olup RET proto onkogeninde patoloji vardır(125). MEN olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri, feokromositoma, hiperparotiroidizm) ve MEN2b'de (medullar tiroid kanseri, feokromositoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri bulunmaktadır (123,125). Erken dönemde C hücre hiperplazisi ve serum kalsitonin seviyesinde yükselme vardır (126). Kadın erkek oranı 1.5/1 olup, en sık görülme 50-60 yaşlarındadır (81).

Medullar tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir (81). Tiroid kanserinde tanı İİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. Ender olarak boyunda radyoloji ile kalsifikasyon gösterilir. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing Sendromu görülebilir (123). ATA (2009) kılavuzuna göre MTK'de boyunda klinik ve radyolojik olarak LAP varsa veya kan kalsitonin seviyesi >400 pg/ml'nin üstündeyse, yapılan tetkiklere ilave olarak akciğer ve boyun BT ile, ayrıca üç fazlı üst batın BT veya kontrastlı üst batın MRİ çekilmelidir (127).

Meduller tiroid kanserinde prognostik faktörler; 1) yaş: 5 ve 10 yıllık survi sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir, 2) hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), 3) erkek cins, 4) tümör çapı, 5) tiroid dışı yayılım, 6) damar invazyonu, 7) kalsitonin immunreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, 8) ameliyat sonrası rezidü, 9) ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir (123,128). Diğer faktörler tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi, yüksek kan karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi, prokalsitonin / kalsitonin oranının yükselmesidir (123,129).

#### **2.4.7.5. İndiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu**

Tiroid kanserlerinin yaklaşık % 1'ini oluşturur ve aynı zamanda en agresif tiroid kanser tipi olarak kabul edilir (81,112). Genellikle 60 yaşından sonra görülür (128). Ortalama survi 6 ay olup, genel kabul edilen görüş diferansiye tiroid kanserinin anaplastik tipe dönüşmesidir (130). Genellikle boyunda hızlı büyüyen sert bir kitle mevcuttur, sıklıkla servikal LAP görülür (81,130). Anaplastik tiroid kanserinde sıklıkla P53 onkogende bozukluk vardır (115). Akciğere yaygın metastaz % 86, hava yolu obstruksiyonu % 16, hemoroji % 14, kalp yetmezliği % 11 oranında görülür. Histolojik olarak nekroz, hemoroji ve yüksek mitoz oranı sıklıkla bulunur (130).

#### **2.4.7.6. Tiroid Lenfoması**

Tiroidin primer lenfoması ender olup, tiroid kanserleri arasında % 1'den azdır, en sık non-hodkin B hücreli tip görülür. Sıklıkla ileri yaşlarda görülmekte olup, kadın erkek oranı 3/1'dir (81,128). Tiroidin lenfomaları en sık mukoza ilişkili lenfoid dokudan çıkar (MALT), zemininde ise Hashimoto Tiroiditi vardır. Tanı genellikle İİAB ile konur. Doğru evreleme için vücut taraması ve kemik iliği biopsisi yapılmalıdır.

#### **2.4.8. Tiroid Kanserlerinde Tedavi**

##### **2.4.8.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi**

Tiroidin diferansiye kanserleri papiller ve foliküler kanserler olup, tanı konduğu zaman birkaç tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide dikkat edilecek konular, hastalığın genişliği, hastanın yaşı, bölgesel lenfadenopati durumu, mevcut risk durumu ve komorbid hastalığın varlığı olarak özetlenebilir (128, 131, 132). Tiroid kanserinde prospektif randomize çalışmaların eksikliği, optimal tedavi seçeneğini retrospektif çalışmalar ve cerrahın bu konudaki deneyimine dayandırmaktadır (94,131). Bugün dünyada temel kanıta dayandırılarak sunulan 2009 ATA (96), 2007 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (133), 2006 European Consensus Group (ECG) (94) kılavuzları diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde temel algoritma olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi, diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi olarak uygulanmaktadır (81, 128, 131, 132). Cerrahinin amacı tüm tümör dokusunu çıkarmak, hastaların çoğunda kür sağlamak, rekurrens ve mortaliteyi azaltarak konforlu bir yaşam sunmak şeklinde özetlenebilir (134). Burada genel tartışma hangi tip bir cerrahi girişimin yapılarak tiroid dokusunun hepsinin veya nekadarlık bir kısmının çıkartılması gerektiğidir. Bununla birlikte papiller diferansiye kanserlerde lenf diseksiyonunun gerekip gerekmediği veya hangi şartlarda yapılmasıdır. İki tür cerrahi girişim bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından önerilmektedir. Eğer tümör çapı <1 cm'nin altında ise ve tümör bir lobda sınırlı ise önerilen tedavi lobektomi+istektomidir. Bu hastalarda 30 yıllık survi % 100'e yakındır (131,132). Tümör çapı 1-2 cm çapında olup, ekstratiroidal yayılım ve metastaz varsa önerilen tedavi total tiroidektomi olmalıdır (128,131). Total tiroidektomi; papiller kanserin % 36-85 bilateral olması, kalan dokuda rekurrens görülmesi, radyoaktif tedavinin tiroid yatağı ve metastazlarda daha etkin olması, ameliyat sonrası serum tiroglobulin seviyesi ve ultrason ile daha etkin ve kolay takip nedeni ile önerilmektedir (134). Bazen total tiroidektomi yerine near total tiroidektomi yapılmakta olup, bu durumda tiroidin arka kapsülü bırakılarak tiroid dokusu çıkarılmaktadır (132,134). Subtotal tiroidektomi ise geride bilateral tiroid dokusu bırakıldığından dolayı rekurrens riski nedeniyle önerilmemektedir (134,135).

Papiller tiroid kanserinde lenf diseksiyonu ATA tarafından eğer boyunda LAP, muayene veya USG ile saptanırsa önerilmektedir. Bundan başka eğer tümör çapı >4 cm'nin üstündeyse, lokal invazyon varsa profilaktik lenf diseksiyonu yapılmalıdır (88,131,132). Fransız çalışmasında ultrason ve muayene ile lenf tutulumunun olmadığı, <2 cm'nin altındaki papiller tiroid kanserlerinde % 45 santral, % 47 lateral lenf bezlerinde occult metastaz olduğu gösterilmiştir. Lenf tutulumunun rekurrensde etkili olduğu fakat survi üzerinde minimal etkisi olduğu belirtilmiştir (136). Eğer lokal ileri kanser varsa trakea tutulmuşsa trakeal kartilaj rezeksiyonu, total tiroidektomi ve lenf diseksiyonu yapılmalıdır, larinks invazyonunda beraberinde total veya parsiyel larinjektomi önerilmektedir (135).

Radyoaktif İyot-131 tedavisi; en etkili adjuvan tedavi olarak papiller tiroid kanserinde kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılma amacı, residuel tiroid dokusunun, mikroskopik rezidual kanserin ve metastatik hastalığın

ablasyonunu sağlamaktır. Total ablasyon hastaların yaklaşık % 80'inde sağlanmaktadır, bakiye tiroid dokusunun fazlalığı bu oranı düşürmektedir (128). Radyoterapi diferansiye tiroid kanserlerinde sınırlı alanda kullanılmaktadır. Ito ve ark.'nın (137) yaptığı retrospektif çalışmada 1067 diferansiye tiroid kanserli hasta incelenmiş ve geniş ekstratiroidal yayılan tiroid tümörlerinde radyoterapiden yarar görülebileceği belirtilmiştir. Bu tür hastalarda radyoterapi rekürrensi azaltmaktadır (128). Bundan başka metastazı olan ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli hastalardada kullanılabilir (131).

Tiroid hormon replasmanı; cerrahi sonrası hipotiroidinin önlenmesi ve TSH'nın baskı altına alınarak olası tümör büyümesinin uyarılmasını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Evre 1 ve 2'de uzak metastaz yoksa TSH seviyesi 0.1-2.0 mU/L, evre 2'de uzak metastaz var ve evre 3-4 tiroid kanserlerinde TSH seviyesi <0.1 mU/L olmalıdır (128,131).

Sistemik kemoterapi ileri seviye diferansiye tiroid kanserlerinde, dirençli olgularda kullanılmakta olup, tedaviye cevap oranı % 22'ye kadar çıkmaktadır (131,138). Kemoteropatik ajan olarak doxorubicin ve cisplatin kullanılmaktadır (138). Moleküler tedavi yöntemi olarak kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK yolağını, angiogenezi ve VEGFR sistemini inhibe etmektir. Bu ajanlar lenvatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ve vandetanibdir (138,139).

#### **2.4.8.2. Medullar Tiroid Kanserinde Tedavi**

Sporadik medullar tiroid kanseri tanısı konan hastaya önerilen cerrahi tedavi total tiroidektomi ile beraber santral, ipsilateral lenf nodu diseksiyonu, level 2'den 6'ya kadar olan lenflerin çıkarılmasını kapsar (81,124,125,128,140). Medullar tiroid kanser tanısı konduğu zaman ipsilateral lenf nodu metastazı % 80, konturlateral servikal lenf nodu metastazı % 40 oranında görüldüğünden bazı merkezler her iki tarafın lenf diseksiyonunu önermektedir. Eğer tümör çapı >1 cm'nin üstündeyse ve ipsilateral lenf nodu metastazı mevcutsa karşı taraf lenf diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (124,140,141). Radyoaktif iyot tedavisi medullar tiroid kanserinde etkili değildir (81). Rekürrens tümör tam çıkartılmadığı zaman debulking rezeksiyon,

semptomları kontrol altına alacağından ve kompresyonu önliyeceğinden tavsiye edilir. Sistemik kemoterapi bu kanserlerin tedavisinde etkin değildir (81,124). Rekurrens için yüksek risk durumunda (lokal invazyon, çıkarılan piyeste pozitif kenar, multipl lenf tutulumu) eksternal RT tavsiye edilir, etkisi sınırlıdır (124). Tirozin kinaz inhibitörleride FDA onayı almıştır (142). Karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon tedavisi yapılmaktadır(81).

#### **2.4.8.3. Anaplastik Tiroid Kanserinde Tedavi**

Anaplastik tiroid kanseri tanısı konduğu zaman metastaz yoksa bile sistemik kabul edilip sistemik tedavi uygulanmalıdır. Multimodal tedavi olarak yapılabiliriyorsa cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi beraber yapılmalıdır. Radyoterapi ve cerrahi lokal kontrolü sağlamak için yapılır ve yüksek doz radyoterapi verilir. Anaplastik hücreler multidrug resistance-associated proteini (MRP) exprese ettiklerinden kemoterapik ajanlara karşı direnç meydana gelmektedir. Kemoterapik ajan olarak doxorubicin, paclitaxel, bleomycin, cisplatin, methotrexate kullanılmıştır (143).

#### **2.4.8.4. Tiroid Lenfomasında Tedavi**

Tedavi histolojik alt grup, hastalığın genişliği ve prognostik indekse göre yapılır. Küçük tümörlerde cerrahi diğer tiroid kanserlerinde olduğu şekilde yapılır, büyük tümörlerde debulking önerilmez (128). Kemoterapi olarak CHOP (cyclofosamid, doxorubicin, vincristine ve prednizon) rejimi tedavi olarak verilir (81,128). High grade lenfoma varsa rituximab eklenir. RT lokal agresif tümörlerde ve kemoterapi rejimi alamayan yaşlı hastalarda tavsiye edilir(128)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Ana Bilim Dalında 2005 ile 2014 yılları arasında tiroid operasyonu geçiren Hashimoto tiroiditi, Basedow- Graves ve Nodüler guatrı olan 1668 hastada ( 387 erkek, 1281 kadın), otoimmün tiroid hastalıklarının tiroid kanseri üzerindeki etkisini göstermek amacıyla retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan onay alınarak yapıldı.

Çalışmaya 18-85 yaş aralığında, tiroid bezinde nodül bulunan, tiroid opreasyonu olan Hashimoto tiroiditi, Basedow-Graves ve Nodüler guatr hastaları alındı.

Hastaların tanıları Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalından elde edilen histopatolojik veriler ve hasta dosyaları incelenerek tanımlandı, 78 kişide Basedow-Graves, 138 kişide Hashimoto tiroiditi, 1452 kişide Nodüler guatr saptandı. Hastaların tiroid kanseri olup olmadıkları ve tiroid kanser tipleri histopatolojik sonuçlara göre değerlendirildi.

Hastalarda yaş, cinsiyet, tiroid kanser tipleri, serbest t3, serbest t4, tsh, anti-tg, anti-tpo, trab, kalsitonin düzeyleri, dominant nodül boyutu değerlendirildi. Tiroid kanserleri papiller mikrokarsinom, papiller karsinom klasik varyant, papiler karsinom folliküler varyant, papiller karsinomun diğer varyantları, folliküler karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinom olmak üzere 7 alt grupta incelendi. Tümör boyutu 10 mm'min altında olan mikrokarsinom, 10 mm'nin üstünde olanlar makrokarsinom olarak değerlendirildi. Tiroid kanserlerinin tümör boyutları, multisentrisite özelliği, kapsül invazyonu, damar invazyonu, lenf bezi metastazı ve uzak organ metastazları değerlendirildi.

Çalışmanın verileri SPSS (ver:20.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası farkın değerlendirilmesi amacıyla Chi-Square Test, Post Hoc Test, Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U, Tek Değişkenli Varyans Analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlılık p değeri 0.05 e eşit veya altında olması olarak tanımlandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada 2005-2014 yılları arasında tiroid operasyonu geçirmiş toplam 1668 hasta saptandı. Bu hastalardan 78 hasta Basedow-Graves, 138 hasta Hashimoto tiroiditi, 1452 hasta ise Nodüler guatr idi. Basedow-Graves hastalarında 61 kadın hasta, 17 erkek hasta belirlendi. Bu hastaların yaş ortalaması 39,42 (19-73 yaş) olarak saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında 126 kadın hasta, 12 erkek hasta belirlendi. Bu hastaların yaş ortalaması 49,24 (22-77 yaş) olarak saptandı. Nodüler guatr hastalarında 1094 kadın hasta, 358 erkek hasta belirlendi. Bu hastaların yaş ortalaması 53,34 (18-83 yaş) olarak saptandı.

Basedow-Graves hastalarında 18 hastada tiroid kanseri saptanırken, 60 hastada tiroid kanseri saptanmadı. Hashimoto tiroiditi hastalarında 72 hastada tiroid kanseri saptanırken, 66 hastada tiroid kanseri saptanmadı. Nodüler guatr hastalarında 562 hastada tiroid kanseri saptanırken, 890 hastada tiroid kanseri saptanmadı. Bu hastalıklarda hangi tip tiroid kanseri ne kadar oranda görüldüğü tablo 1 de gösterildi.

**Tablo-1** Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrı olan hastalarda görülen tiroid kanser tipleri

	Basedow-Graves	Hashimoto tiroiditi	Nodüler Guatr
Malignite Saptanan	18 Hasta	72 Hasta	562 Hasta
Papiller Mikrokarsinom	15 Hasta %83,3	34 Hasta %47,2	238 Hasta %42,3
Papiller Karsinom Klasik Varyant	2 Hasta %11,1	17 Hasta %23,6	112 Hasta %19,9
Papiller Karsinom Foliküler Varyant	0 Hasta %0	9 Hasta %12,5	146 Hasta %25,9
Papiller Karsinom Diğer Varyant	1 Hasta %5,5	9 Hasta %12,5	42 Hasta %7,4

Foliküler Karsinom	0 Hasta %0	1 Hasta %1,3	11 Hasta %1,9
Medüller Karsinom	0 Hasta %0	2 Hasta %2,7	11 Hasta %1,9
Anaplastik Karsinom	0 Hasta %0	0 Hasta %0	2 Hasta %0.3

Basedow-Graves hastaları, Hashimoto tiroiditi hastaları, Nodüler guatr hastaları birbirleri aralarında tiroid kanseri görülme sıklığı açısından karşılaştırıldı. Basedow-graves hastalarının %23.1' inde, Hashimoto tiroiditi hastalarının %52.2' sinde, Nodüler guatr hastalarının %38.7' sinde tiroid kanseri saptandı. Basedow-Graves hastalarıyla Hashimoto tiroiditi hastaları birbirleri arasında karşılaştırıldığında ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid kanserinin daha sık görüldüğü saptandı. Basedow-Graves hastalarıyla Nodüler guatr hastaları birbirleri arasında karşılaştırıldığında ( $p=0,008$ ) anlamlı olarak Basedow-Graves hastalarında tiroid kanserinin daha az görüldüğü saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarıyla Nodüler guatr hastaları birbirleri arasında karşılaştırıldığında ( $p=0,003$ ) anlamlı olarak Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid kanserinin daha sık görüldüğü saptandı. Bu hastalıkların tiroid kanseri açısından karşılaştırılması tablo 5'te gösterildi.

Basedow-graves, Hashimoto tiroiditi, Nodüler guatr hastalarında tiroid kanseri gelişmesi üzerine yaşın etkisi araştırıldı. Tiroid kanseri görülen Basedow-Graves hastalarının yaş ortalaması 44,44 (min:29-max:67), tiroid kanseri görülmeyenlerde yaş ortalaması 38,42 (min:19-max:73) olarak saptandı, aralarında yaş açısından ( $p=0.79$ ) anlamlı fark saptanmadı. Tiroid kanseri görülen Hashimoto tiroiditli hastalarda yaş ortalaması 46.53 (min:22-max:77), tiroid kanseri görülmeyenlerde yaş ortalaması 52,20 (min:27-max:76) olarak saptandı, aralarında tiroid kanseri görülme yaşı açısından ( $p=0,007$ ) anlamlı fark saptandı. Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid kanserinin daha genç yaşlarda görüldüğü belirlendi. Nodüler guatr hastalarının tiroid kanseri görülenlerde yaş ortalaması 51,02 (min:18-max:81), tiroid kanseri görülmeyenlerde yaş ortalaması 54,81 (min:22-max:83) olarak saptandı, aralarında

tiroid kanseri görülme yaşı açısından ( $p<0,001$ ) anlamlı fark saptandı. Nodüler guatrli hastalarda tiroid kanserinin daha genç yaşlarda görüldüğü belirlendi. Bu karşılaştırmalar tablo 2’de gösterildi. Tiroid kanseri saptanan hastalar yaş açısından birbirleri arasında karşılatırıldı. Basedow-Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında ( $p=1.000$ ) anlamlı fark saptanmadı. Basedow-Graves hastalığı, Nodüler guatr ile tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,110$ ) anlamlı fark saptanmadı. Hashimoto tiroiditi hastalığı, Nodüler guatr ile tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılatırıldığında ( $p=0,019$ ) anlamlı fark saptandı. Hashimato tiroiditi hastalarda tiroid kanseri görülme yaşının daha erken olduğu saptandı. Bu karşılaştırmalar tablo 5’te gösterildi.

**Tablo-2** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrli hastaların kendi içlerinde tiroid kanseri görülme yaşları açısından karşılaştırılması

	Yaş		P değeri
	Malignite Var	Malignite yok	
Basedow-Graves	44,44 ± 11	38,42 ± 12	0,79
Hashimoto tiroiditi	46,53 ± 12	52,20 ± 11	0,007*
Nodüler Guatr	51,02 ± 13	54,81 ± 12	<0,001**

\* $p<0.05$ ,\*\* $p<0,001$

Çalışmamızda 78 Basedow-Gravesli hastanın 17 si erkek, 61 i kadın, 138 Hashimoto tiroiditli hastanın 12 si erkek, 126 sı kadın, 1452 Nodüler guatrli hastanın 358 i erkek, 1094 ü kadın olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 387 erkek hastanın %43,4’ünde (168), 1281 kadın hastanın %37,8’inde (484) tiroid kanseri saptandı. Erkek ve kadın hastalar birbirleri arasında tiroid kanseri görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,054$ ) anlamlı fark saptanmadı. Hastalıklar tek tek değerlendirildiğinde Basedow-Gravesli erkek hastalarda %29,4, kadın hastalarda %21,3 tiroid kanseri saptandı. Bu hastalıkta erkek ve kadın hastalarda

tiroid kanseri görülme sıklığı açısından ( $p=0,522$ ) anlamlı fark olmadığı saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında erkek hastalarda %58,3, kadın hastalarda %51,6 tiroid kanseri saptandı. Bu hastalıkta erkek ve kadın hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı açısından ( $p=0,885$ ) anlamlı fark olmadığı saptandı. Nodüler guatr hastalarında erkek hastalarda %43,6, kadın hastalarda %37,1 tiroid kanseri saptandı. Bu hastalıkta erkek ve kadın hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı açısından ( $p=0,034$ ) anlamlı fark saptandı, erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi. Bu karşılaştırmalar tablo 3'te gösterildi.

**Tablo-3** Tiroid kanseri saptanan Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrlı hastaların kendi içlerinde cinsiyet açısından karşılaştırılması

Malignite Var	Cinsiyet		P değeri
	Erkek	Kadın	
Basedow-Graves	5 (%29,4)	13 (%21,3)	0,522
Hashimoto tiroiditi	7 (%58,3)	65 (%51,6)	0,885
Nodüler Guatr	156 (%43,6)	406 (%37,1)	0,034*

\* $p<0.05$ ,\*\* $p<0,001$

Hastalar dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldı. Basedow-Gravesli tiroid kanseri saptanan hastalarda median dominant nodül boyutu 1,1 cm (min:0,5 cm-max:3 cm), tiroid kanseri içermeyen Basedow-Gravesli hastalarda median dominant nodül boyutu 1 cm (min:0,2 cm-max:4 cm) olarak saptandı. Hastalar dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,596$ ) anlamlı fark saptanmadı. Hashimoto tiroiditli tiroid kanseri saptanan hastalarda median dominant nodül boyutu 1,5 cm (min:0,3 cm-max:5 cm), tiroid kanseri içermeyen Hashimoto tiroiditli hastalarda median dominant nodül boyutu 2 cm (min:0,2 cm-max:7,5 cm) olarak saptandı. Hastalar dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,064$ ) anlamlı fark saptanmadı. Nodüler guatrlı hastalarda tiroid kanseri saptanan

hastalarda median dominant nodül boyutu 2 cm (min:0,2 cm-max:11 cm), tiroid kanseri içermeyen Nodüler guatrli hastalarda median dominant nodül boyutu 2,5 cm (min:0,1 cm-max:26 cm) olarak saptandı. Hastalar dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında (p<0,001) anlamlı fark saptandı, tiroid kanserli hastalarda median dominant nodül boyutunun daha küçük olduğu saptandı. Bu karşılaştırmalar tablo 4'te gösterildi.

**Tablo-4** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrli hastalarda tiroid kanseri görülmesi açısından Dominant Nodül Boyutunun karşılaştırılması

	Dominant Nodül Boyutu		P değeri
	Malignite Var	Malignite yok	
Basedow-Graves	1,1 ± 0,7	1 ± 0,7	0,596
Hashimoto tiroiditi	1,5 ± 1	2 ± 1,3	0,064
Nodüler Guatr	2 ± 1,5	2,5 ± 1,7	<0,001**

\*p<0.05,\*\*p<0,001

Tiroid kanseri saptanan hastalar tümör boyutu açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında ortalama tümör boyutu 0,75 cm (min:0,1cm-max:2,60cm), Hashimoto tiroiditi hastalarında ortalama tümör boyutu 1,26 cm (min:0,1 cm-max:5 cm), Nodüler guatr hastalarında ortalama tümör boyutu 1,48 cm (min:0,1 cm-11 cm) olarak saptandı. Basedow-Graves hastaları ve Hashimoto tiroiditi hastaları tümör boyutu açısından karşılaştırıldı (p=0,048) anlamlı fark saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında tümör boyutunun daha büyük olduğu belirlendi. Basedow-Graves hastaları, Nodüler guatr hastaları tümör boyutu açısından karşılaştırıldı (p=0,010) anlamlı fark saptandı. Nodüler guatr hastalarında tümör boyutunun daha büyük olduğu belirlendi. Hashimoto tiroiditi hastaları, Nodüler guatr hastaları tümör boyutu açısından karşılaştırıldı (p=0,311) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalar tablo 5'te gösterildi.

Hastalıklar papiller mikrokarsinom ve papiller makrokarsinom görülme sıklığı açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında %83,3 (15) hastada papiller mikrokarsinom, %16,7 (3) hastada papiller makrokarsinom olarak saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında %49,3 (34) hastada papiller mikrokarsinom, %50,7 (35) hastada papiller makrokarsinom olarak saptandı. Nodüler guatr hastalarında %44,2 (238) hastada papiller mikrokarsinom, %55,8 (300) hastada papiller makrokarsinom saptandı. Hastalıklar birbirleri ile karşılaştırıldığında Basedow-Graves hastalığında papiller mikrokarsinom görülme sıklığı ( $p=0,004$ ) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu karşılaştırmalar tablo 5'te gösterildi.

Tiroid kanseri saptanan hastalar multisentrisite açısından karşılaştırıldı. Tiroid kanseri saptanan 18 Basedow-Gravesli hastanın %38,9 (7) unda multisentrisite saptandı. Tiroid kanseri saptanan 72 Hashimoto tiroiditli hastanın %41,7 (30) sinde multisentrisite saptandı. Tiroid kanseri saptanan 561 nodüler guatrlı hastanın %30,7 (172) sinde multisentrisite saptandı. Bu hastalıklar birbirleri arasında multisentrisite açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,140$ ) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 5'te gösterildi.

Tiroid kanseri saptanan hastalar kapsül invazyonu açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında %5,6 (1) hastada kapsül invazyonu saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında %9,7 (7) hastada kapsül invazyonu saptandı. Nodüler guatr hastalarında %12,8 (72) hastada kapsül invazyonu saptandı. Bu hastalıklar birbirleri arasında kapsül invazyonu açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,509$ ) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 5'te gösterildi.

Tiroid kanseri saptanan hastalar damar invazyonu açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında hiçbir hastada damar invazyonu saptanmadı. Hashimoto tiroiditi hastalarında hiçbir hastada damar invazyonu saptanmadı. Nodüler guatr hastalarında %2,6 (15) hastada damar invazyonu saptandı. Bu hastalıklar birbirleri arasında damar invazyonu açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,317$ ) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 5'te gösterildi.

Tiroid kanseri saptanan hastalar lenf bezi metastazı açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında %16,7 (3) hastada lenf bezi metastazı saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında %13,9 (10) hastada lenf bezi metastazı saptandı. Nodüler guatr hastalarında %13,4 (75) hastada lenf bezi metastazı saptandı. Bu

hastalıklar birbirleri arasında lenf bezi metastazı açısından karşılaştırıldığında (p=0,918) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 5’te gösterildi.

Tiroid kanseri saptanan hastalar uzak organ metastazı açısından karşılaştırıldı. Basedow-Graves hastalarında hiçbir hastada uzak organ metastazı saptanmadı. Hashimoto tiroiditi hastalarında hiçbir hastada uzak organ metastazı saptanmadı. Nodüler guatr hastalarında %3,3 (15) hastada uzak oran metastazı saptandı. Bu hastalıklar birbirleri arasında uzak organ metastazı açısından karşılaştırıldığında (p=0,304) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 5’te gösterildi.

**Tablo-5** Basedow-Graves, Hashimoto tiroiditi ve Nodüler guatrlı hastalarda Malignite, Yaş, Tümör Boyutu, Papiller Mikrokarsinom ve Makrokarsinom, Multisentrisite, Kapsül invazyonu, Damar invazyonu, Lenf bezi metastazı, Uzak organ metastazı görülme sıklığının karşılaştırılması

	Basedow-Graves	Hashimoto Tiroiditi	Nodüler Guatr	P değeri
Malignite Var	18 Hasta (%23,1)	72 Hasta (%52,2)		<0.001**
	18 Hasta (%23,1)		562 Hasta (%38,7)	0,008*
		72 Hasta (%52,2)	562 Hasta (%38,7)	0,003*
Yaş	44,44 ± 11	46,53 ± 12		1,000
	44,44 ± 11		51,02 ± 13	0,110
		46,53 ± 12	51,02 ± 13	0,019*
Tümör Boyutu	0,7 ± 0,6	1,26 ± 1,04		0,048*
	0,7 ± 0,6		1,4 ± 1,3	0,01*
		1,26 ± 1,04	1,4 ± 1,3	0,311
Pap.Mikrokarsinom	15 (%83,3)	34 (%49,3)	238 (%44,2)	0,004*
Pap.Makrokarsinom	3 (%16,7)	35 (%50,7)	300 (%55,8)	



Multisentrisite	7 (%38,9)	30 (%41,7)	172 (%30,7)	0,140
Kapsül İnvazyonu	1 (%5,6)	7 (%9,7)	72 (%12,8)	0,509
Damar İnvazyonu	0 (%0)	0 (%0)	15 (%2,6)	0,317
Lenf Bezi Metastazı	3 (%16,7)	10 (%13,9)	75 (%13,4)	0,918
Uzak Organ Metastazı	0 (%0)	0 (%0)	15 (%3,3)	0,304

\*p<0.05,\*\*p<0,001

Hastalarda TSH, ST3, ST4, TRab, Kalsitonin değerlendirildi. Tiroid kanseri görülen Basedow-Graves hastalarında median TSH: 0.01 (min:0.01-max:0.84), ST3: 3.73 ( min:3.12-max:10.03), ST4: 1.34 ( min:1.15-max:3.43), TRab:1.4 (min:0.2-max:11.80), Kalsitonin: 2.79 (min:2-max:4.72) olarak saptandı. Tiroid kanseri görülmeyen Basedow-Graves hastalarında median TSH: 0.01 (min:0.01-max:35.26), ST3: 5.2 (min:2.56-max:30.38), ST4: 1.40 (min:0.43-max:10.52), TRab: 5.2 (min:1.4-max:40), Kalsitonin: 2 (min:2-max:6.21) olarak saptandı. Basedow-Graves hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar arasında mevcut parametreler karşılaştırıldığında TRab açısından (p<0.05) anlamlı fark saptandı. Tiroid kanseri olan hastalarda TRab ‘ın daha düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında (p>0.05) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalar tablo 6’da gösterildi.

**Tablo-6** Basedow-Gravesli hastalarda TSH, sT3, sT4, TRAB, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri görülmesi açısından karşılaştırılması

	Basedow-Graves		P değeri
	Malignite Var	Malignite Yok	
TSH	0,01	0,01	0,847
sT3	3,73	5,2	0,486
sT4	1,34	1,40	0,972

TRAB	1,4	5,2	0,031*
Kalsitonin	2,79	2	0,670

\*p<0.05,\*\*p<0,001

Tiroid kanseri görülen Hashimoto tiroiditi hastalarında median TSH: 2.77 (min:0.7-max:58.37), sT3: 3.07 (min:1.56-max:3.87), sT4: 1.16 (min:0.33-max:1.74), Kalsitonin: 2 (min:2-max:17.3) olarak saptandı. Tiroid kanseri görülmeyen Hashimoto tiroiditi hastalarında median TSH: 2.035 (min:0.02-max:10.87), sT3: 3.12 (min:2.13-max:4.07), sT4: 1.22 (min:0.63-max:1.6), Kalsitonin: 2 (min:2-max:14) olarak saptandı. Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar arasında mevcut parametreler karşılaştırıldığında (p>0.05) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalar tablo 7'de gösterildi.

**Tablo-7** Hashimoto tiroiditli hastalarda TSH, sT3, sT4, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri görülmesi açısından karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi		P değeri
	Malignite Var	Malignite Yok	
TSH	2.77	2.035	0,486
sT3	3.07	3.12	0,412
sT4	1.16	1.22	0,585
Kalsitonin	2	2	0,804

\*p<0.05,\*\*p<0,001

Tiroid kanseri görülen Nodüler guatr hastalarında median TSH: 1.18 (min:0.00-max:96.23), sT3: 3.26 (min: 0.63-max:17.54), sT4: 1.16 (min:0.27-max:5.32), TRab: 0,4 (min:0,02-max:4,5), Kalsitonin: 2 (min:1.56-max:2000) olarak saptandı. Tiroid kanseri görülmeyen Nodüler guatr hastalarında median: TSH: 0.8

(min:0.00-max:23.7), ST3: 3.25 (min:2.13-max:13.47), ST4: 1.17 (min:0.26-max:4.7), TRab: 0.5 (min:0.01-max:2.6), Kalsitonin: 2 (min:2-max:48.7) olarak saptandı. Nodüler guatr hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar arasında mevcut parametreler karşılaştırıldığında TSH açısından ( $p<0.001$ ) anlamlı fark saptandı. Tiroid kanseri olan hastalarda TSH'nin daha yüksek olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalar tablo 8'de gösterildi.

**Tablo-8** Nodüler guatrlı hastalarda TSH, sT3, sT4, TRAB, Kalsitonin değerlerinin tiroid kanseri açısından karşılaştırılması

	Nodüler Guatr		P değeri
	Malignite Var	Malignite Yok	
TSH	1.18	0.8	<0,001**
sT3	3.26	3.25	0,775
sT4	1.16	1.17	0,583
TRAB	0,4	0.5	0,578
Kalsitonin	2	2	0,134

\* $p<0.05$ ,\*\* $p<0,001$

Hastalıklar tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri üzerine etkisi açısından karşılaştırıldı. ANTİ-Tg:40 < (+), ANTİ-TPO:35< (+) olarak değerlendirildi. Çalışmamızda ANTİ-Tg: (-) ve ANTİ-TPO: (-) 552 hasta, ANTİ-Tg: (-) ve ANTİ-TPO: (+) 103 hasta, ANTİ-Tg: (+) ve ANTİ-TPO: (-) 41 hasta, ANTİ-Tg: (+) ve ANTİ-TPO: (+) 50 hasta saptandı. Basedow-Graves hastalarında ANTİ-Tg: (-) ve ANTİ-TPO: (-) saptanan hastalarda %57,1 (8) hastada tiroid kanseri saptandı, %42,9 (6) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTİ-Tg: (-) ve ANTİ-TPO: (+) saptanan hastalarda %26,7 (4) hastada tiroid kanseri saptandı, %73,3 (11) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTİ-Tg: (+) ve ANTİ-TPO: (+) saptanan hastalarda %11,1 (1) hastada tiroid kanseri saptandı, %88,9 (8) hastada tiroid kanseri saptanmadı. Bu

otoantikör grupları Basedow-Gravesli hastalarda tiroid kanseri görülmeleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında ( $p=0.055$ ) anlamlı fark saptanmadı. Hashimoto tiroiditi hastalarında ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (-) saptanan hastalarda %68,4 (13) hastada tiroid kanseri saptandı, %31,6 (6) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (+) saptanan hastalarda %71,4 (25) hastada tiroid kanseri saptandı, %28,6 (10) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (-) saptanan hastalarda %25 (1) hastada tiroid kanseri saptandı, %75 (3) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (+) saptanan hastalarda %76,9 (10) hastada tiroid kanseri saptandı, %23,1 (3) hastada tiroid kanseri saptanmadı. Bu otoantikör grupları Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid kanseri görülmeleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında ( $p=0.251$ ) anlamlı fark saptanmadı. Nodüler guatr hastalarında ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (-) saptanan hastalarda %60,5 (314) hastada tiroid kanseri saptandı, %39,5 (205) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (+) saptanan hastalarda %67,9 (36) hastada tiroid kanseri saptandı, %32,1 (17) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (-) saptanan hastalarda %64,9 (24) hastada tiroid kanseri saptandı, %35,1 (13) hastada tiroid kanseri saptanmadı. ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (+) saptanan hastalarda %60,7 (17) hastada tiroid kanseri saptandı, %39,3 (11) hastada tiroid kanseri saptanmadı. Bu otoantikör grupları Nodüler guatrli hastalarda tiroid kanseri görülmeleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında ( $p=0,724$ ) anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalar tablo 9’da gösterildi.

**Tablo-9** Basedow-Gravesli, Hashimoto tiroiditli ve Nodüler guatrli hastalarda tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	Tg (-), TPO (-)	Tg (-), TPO (+)	Tg (+), TPO (-)	Tg (+), TPO (+)	P değeri
Basedow-Graves	8 (%57,1)	4 (%26,7)	0 (%0)	1 (%11,1)	0,055
Hashimoto tiroiditi	13 (%68,4)	25 (%71,4)	1 (%25)	10 (%76,9)	0,251

Nodüler	314 (%60,5)	36 (%67,9)	24	17 (%60,7)	0,724
Guatr			(%64,9)		

\*p<0.05,\*\*p<0,001

## 5. TARTIŞMA

Tiroid kanserli hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının görülmesi çok yaygın bir özelliktir (39,40). Çeşitli çalışmalarda HT'li hastalarda tiroid kanseri gelişme oranları %0.3 ve %58 arasında rapor edilmiştir (5,144). Literatüre baktığımızda bir çok çalışmada HT ile tiroid kanserleri arasında güçlü bir birliktelik görülürken, bazı çalışmalarda ise birliktelik görülmemiştir (5,145). Sing ve ark. (146) yaptığı meta analizde HT hastalarında tiroid kanser prevalansı HT olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Konturek ve ark. (147) yaptığı çalışmada HT olan hastalarda PTK görülme oranı %23.5, HT olmayan hastalarda PTK görülme oranı %7.5 olarak saptanmış, aralarında anlamlı bir fark gösterilmiştir. Larson ve ark. yaptığı çalışmada HT'li hastalarda DTK sıklığı, HT olmayan hastalara göre 3 kat fazla bulunmuştur (148). Mazokopakis ve ark. (149) yaptığı çalışmada HT olan hastalarda PTK görülme oranı %28.6 saptanırken, HT olmayan hastalarda PTK görülme oranı %20.4 olarak saptanmış, ancak anlamlı fark gösterilememiştir. Segal ve ark.(150) yaptığı çalışmada ise HT'nin PTK gelişimini önlediği belirtilmiştir. Anıl ve ark. yaptığı çalışmada (151) tiroid bezinde nodül bulunduran HT'li hastalar ile NG'li hastalar tiroid kanseri sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamızda ise HT hastalarında %52.2 oranında tiroid kanseri saptanırken, NG'si olan hastalarda %38.7 oranında tiroid kanseri saptandı, aralarında ( $p<0.05$ ) anlamlı fark görüldü ve HT'li hastalarda daha fazla oranda tiroid kanseri bulunduğu tespit edildi. Yukarıdada belirtildiği gibi literatürde yapılan birçok çalışma, çalışmamızla benzerlik göstermekte olup HT'li hastalarda NG olan hastalara göre tiroid kanseri görülme sıklığının arttığı görülmektedir. Bu yüzden özellikle nodül saptadığımız HT'li hastalarda tiroid kanserinin erken tanı ve tedavisi açısından daha dikkatli olmamız gerekmektedir.

BG hastalığı ile tiroid nodülü birlikteliği yaygın bir durumdur ancak BG'li hastalarda bulunan tiroid nodülerinin malignite potansiyelleri bilinmemektedir (152). Literatürde tiroid nodülü içeren BG'li hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı %2.3- %48 arasında değişmekle birlikte ortalama %16.9 olarak saptanmaktadır. Tiroid nodülü saptanan genel popülasyona bakıldığında bu oranın %5 civarında olduğu belirtilmektedir (20,153,154,155). Literatüre bakıldığında Farbota ve ark. yaptığı

çalışmada BG'li hastalarda tiroid kanseri görülme hızı %5.1 saptanırken, tüm hastaları kapsayan otopsi serilerinde tiroid karsinomu görülme hızı %0.1-0.2 olarak saptanmıştır (156). Chen ve ark. yaptığı çalışmada BG'li hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı genel ötiroid popülasyona göre 1.37 kat daha fazla saptanmıştır (157). Pellegriti ve ark. yaptığı çalışmada BG'li hastalarda yıllık tiroid kanseri gelişme insidansı 175/100.000 saptanırken, genel ötiroid popülasyonda yıllık tiroid kanseri görülme insidansı 0.5-8/100.000 olarak saptanmıştır (158). Çalışmamızda ise BG'li hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı %23.1 NG olan hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı %38.7 olarak saptandı ve aralarında ( $p<0.05$ ) anlamlı fark olduğu, BG hastalarında tiroid kanser sıklığı daha az görüldü. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında çoğu çalışmada BG hastalığının tiroid kanseri sıklığını arttırdığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak tiroid kanseri görülme sıklığı BG'li hastalarda NG olan hastalardan düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olarak NG olan hastaların malignite kuşkusuyula seçilerek operasyona verilmesinden, BG hastalarının ise operasyon nedenlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi literatüre bakıldığında BG'li hastalarda daha fazla nodül saptandığı ve tiroid kanseri gelişimi sıklığının fazla olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden özellikle nodül bulunduran BG'li hastaların gözlem altında tutulması ve tiroid kanseri gelişimi açısından yakın takipleri önemlidir.

Literatüre baktığımızda Işık ve ark.(159) yaptığı çalışmada tiroid nodülü içeren BG'li hastalar ile HT'li hastalar tiroid kanseri açısından karşılaştırıldığında HT'li hastalarda oransal olarak daha fazla tiroid kanseri saptansada aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda BG hastalarıyla HT hastaları birbirleri arasında tiroid kanseri açısından karşılaştırıldığında ( $p<0.001$ ) anlamlı olarak HT hastalarında tiroid kanserinin daha sık görüldüğü saptandı. Literatürdeki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda HT'li hastalarda tiroid kanserinin BG'li hastalara göre daha fazla oranda görülmesi çalışmamızda HT'li hastaların opere edilme nedeninin malignite kuşkusuyula olabileceği ve BG'li hastaların farklı nedenler ile opere edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde HT'li hastalarda en fazla görülen kanser tipine bakıldığında Replinger ve ark. (8) yaptığı çalışmada tiroid kanseri ile birliktelik gösteren HT'li

hastalarda en fazla PTK saptanmıştır. Azizi ve ark.(160) yaptığı çalışmada en fazla papiller karsinom klasik varyant (PKKV) gösterildi. Çalışmamızda da tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda en fazla PKKV saptandı. Görüldüğü üzere çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup, tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda en sık tiroid PKKV görülmektedir.

Literatürde BG'li hastalarda en fazla görülen kanser tipine bakıldığında Ren ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda en fazla PTK saptandı (161). Wei ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda en fazla PTK saptandı (162). Erbil ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda en fazla PKKV saptandı (163). Çalışmamızda da tiroid kanseri gösterilen BG'li hastalarda en fazla PKKV saptandı. Görüldüğü üzere çalışmamız literatür bilgileriyle benzerlik göstermekte olup, tiroid kanseri gösterilen Basedow-Gravesli hastalarda çoğunlukla PKKV saptanmaktadır.

HT'li hastalarda yaşın tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Azizi ve ark.(160) yaptığı çalışmada tiroid kanseri görülen HT'li hastalar ile tiroid kanseri görülmeyen HT'li hastalar tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmış, tiroid kanseri saptanan HT'li hastaların daha genç yaşta olduğu belirlenmiştir. Replinger ve ark. (8) yaptığı çalışmada PTK içeren HT'li hastalar daha genç yaşta olsalarda, PTK içermeyen HT'li hastalar ile tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Mazokopakis ve ark. (149), yaptığı çalışmada PTK saptanan HT'li hastalar ile PTK saptanan HT'li olmayan hastaların tiroid kanser görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ise tiroid kanseri görülen HT'li hastalar ile tiroid kanseri görülmeyen HT'li hastalar tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında ( $p=0,007$ ) anlamlı fark saptandı, tiroid kanseri saptanan HT'li hastaların daha genç yaşta olduğu belirlendi. HT hastalığı ile NG olan hastalar tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılatırıldığında ( $p<0.05$ ) anlamlı fark saptandı. HT'li hastalarda tiroid kanseri görülme yaşının daha erken olduğu saptandı. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup, HT'li hastaların ortalama yaşının daha genç olduğu ve HT'li hastalarda tiroid kanserinin daha genç yaşlarda görüldüğü belirlendi, aynı zamanda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu



yüzden genç yaştaki HT'li hastaların takiplerinde tiroid kanseri gelişimi açısından dikkatli olmamız gerektiği düşünülmektedir.

BG'li hastalarda yaşın tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Corrales ve ark. yaptığı çalışmada total tiroidektomi olan hastaların ortalama yaşları multinodüler guatr (MNG)'li hastalarda 53.25; BG'li hastalarda 46, toksik multinodüler guatr (TMG)'li hastalarda 59.1 olarak saptanmış, aralarında anlamlı fark olduğu tespit edilmiş (164). Erbil ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalar ile tiroid kanseri saptanmayan BG'li hastalarda yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamış (163). Çalışmamızda ise tiroid kanseri görülen BG'li hastalar ile tiroid kanseri görülmeyen BG'li hastalar yaş açısından karşılaştırıldığında ( $p=0.79$ ) anlamlı fark saptanmadı. BG hastalığı ve NG olan hastalar ile tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında BG'li hastalarda daha genç yaşta tiroid kanseri görülmekle birlikte ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermekte olup BG hastalarının ortalama yaşının daha genç olduğu ve BG'li hastalarda yaşın tiroid kanseri görülmesi açısından etkili bir faktör olmadığı görüldü.

Çalışmamızda BG hastalığı ile HT tiroid kanseri görülme yaşı açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalıkları kendi aralarında karşılaştırıldığında yaşın tiroid kanseri gelişiminde etkisi olmadığını saptadık.

HT'li hastalarda cinsiyetin tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Repplinger ve ark. (8) yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda anlamlı olarak kadınların daha fazla görüldüğü, HT'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme oranının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Azizi ve ark.(160) yaptığı çalışmada HT'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme oranı daha fazla saptanmıştır. Mazokopakis ve ark.(149) yaptığı çalışmada HT'li ve tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda kadınların daha fazla görüldüğü saptanmış. HT'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme oranı daha fazla saptanmıştır. Erdoğan ve ark. (165) yaptığı çalışmada nodül bulunan HT'li kadın ve erkek hastalar tiroid kanseri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise HT'li kadın hastaların erkeklere göre daha fazla olduğu ve HT'li hastalarda tiroid kanser birlikteliğinin kadınlarda daha fazla olduğu

gösterildi. HT'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme oranı daha fazla olmasına rağmen erkek ve kadın hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı açısından ( $p>0.05$ ) anlamlı fark olmadığı saptandı. Görüldüğü üzere çalışmamız literatürdeki veriler ile benzerlik göstermekte, HT hastalığı kadınlarda daha çok görülmekte, ancak oransal olarak bakıldığında hashimoto tiroiditli erkeklerin kadınlara göre daha fazla tiroid kanserine yakalanma riski daha fazla bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

BG'li hastalarda cinsiyetin tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Ren ve ark. yaptığı çalışmada BG'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme oranı %4.5, kadın hastalarda tiroid kanseri görülme oranı %16 olarak saptanmıştır (161). Erbil ve ark. yaptığı çalışmada BG'li erkek hastalarda %6, kadın hastalarda %14 oranında tiroid kanseri saptanmış. Tiroid kanseri saptanan BG'li hastaların daha fazla kadın hasta olduğu tespit edilmiştir (163). Çalışmamızda ise tiroid kanseri saptanan BG'li hastaların daha fazla kadın hasta olduğu tespit edildi. BG'li erkek hastalarda %29.4, kadın hastalarda %21.3 tiroid kanseri saptandı. Bu hastalıkta erkek ve kadın hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı açısından ( $p>0.05$ ) anlamlı fark olmadığı saptandı. Çalışmamız ile literatürdeki verileri karşılaştırdığımızda BG hastalığının daha çok kadın hastalarda görüldüğü, tiroid kanseri birlikteliğinin BG'li kadın hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Ancak çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak BG'li erkek hastalarda tiroid kanseri görülme ihtimali daha fazla saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HT'li hastalarda dominant nodül boyutunun tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Reppinger ve ark.(8) yaptığı çalışmada PTK saptanan HT'li hastalar ile PTK saptanmayan HT'li hastalar nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da tiroid kanseri saptanan HT'li hastalar ile tiroid kanseri saptanmayan HT'li hastalarda dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında tiroid kanseri saptanan hastalarda dominant nodül boyutu daha küçük olmasına rağmen, aralarında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. HT'li hastalarda dominant nodül boyutunun tiroid kanseri açısından uyarıcı bir faktör olmadığı düşünüldü.

BG'li hastalarda dominant nodül boyutunun tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde çalışmamızda tiroid kanseri saptanan BG'li hastalar ile tiroid kanseri saptanmayan BG'li hastalar dominant nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. BG'li hastalarda dominant nodül boyutunun tiroid kanseri açısından uyarıcı bir faktör olmadığı görüldü.

Tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda tümör boyutunun değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Mazokopakis ve ark.(149) yaptığı çalışmada papiller tiroid kanserinin birliktelik gösterdiği HT'li ve HT'li olmayan hastalar tümör boyutu açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da HT ve NG olan hastalar tümör boyutu açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup HT'li hastalarda tümör boyutu NG olan hastalar ile benzerlik göstermektedir.

Tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda tümör boyutunun değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Corrales ve ark. yaptığı çalışmada MNG'li, BG'li ve TMG'li hastalar tümör boyutu açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu ve BG hastalarında tümör boyutunun daha küçük olduğu görülmüştür (164). Hales ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda tümör boyutunun daha küçük olduğu saptanmıştır (166). Çalışmamızda BG ve NG olan hastalar tümör boyutu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p<0.05$ ) anlamlı fark saptandı. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup, BG hastalarında tümör boyutu daha küçük olarak saptandı.

Papiller karsinom saptanan HT'li hastalar mikro ve makrokarsinom açısından değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Konturek ve ark.(147) yaptığı çalışmada PTK ile birliktelik gösteren HT'li hastalarda papiller mikrokarsinomun daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda papiller mikrokarsinom ve papiller makrokarsinom benzer oranda olduğu görüldü. Bunun nedeni olarak çalışmamızda HT'li hastaların çoğunun malignite riski nedeniyle opere olmalarından kaynaklanabilir.

Papiller karsinom saptanan BG'li hastalar mikro ve makrokarsinom açısından değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Ren ve ark. (161), Erbil ve ark.(163) yaptıkları çalışmalarda tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda papiller mikrokarsinom görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda

BG'li ve NG'li hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında BG hastalığında papiller mikrokarsinom görülme sıklığı ( $p<0.05$ ) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür ile çalışmamız benzerlik göstermekte olup, tiroid kanseri bulunan BG'li hastalarda belirgin olarak papiller mikrokarsinom görülmektedir.

HT'li hastalarda tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Azizi ve ark.(160) yaptığı çalışmada tiroid kanseri içeren HT'li ile tiroid kanseri içermeyen HT'li hastalar serum anti-tg düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark belirlenmiş. Tiroid kanseri saptanan hastalarda daha fazla sıklıkta serum anti-tg düzeyi normal sınırların üstünde saptandığı görülmüştür. Azizi ve ark.(160) yaptığı çalışmada tiroid kanseri içeren HT'li hastalar ile tiroid kanseri içermeyen HT'li hastalar serum anti-tpo düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (-), ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (+), ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (-), ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (+) saptanan HT'li hastalarda tiroid kanseri görülmeleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Görüldüğü üzere literatürdeki çalışmada anti-tg yüksekliği tiroid kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde normalin üzerinde saptansada çalışmamızda anti-tg ve anti-tpo düzeylerinin tiroid kanseri üzerine etkisi bulunmamıştır.

HT'li hastalarda TSH düzeyinin tiroid kanseri görülmesi üzerine etkisi için literatüre bakıldığında Haymart ve ark. yaptığı çalışmada HT'li hastalarda yaştan bağımsız olarak TSH yüksekliğinin tiroid kanseri insidansını ve tiroid dışı yayılımı arttırdığı saptanmıştır (167). Fiore ve ark.yaptığı çalışmada HT'li nodüler tiroid hastalığı bulunanlarda TSH yüksekliği ile PTK riski arasında direkt ilişki saptanmıştır (168). Buna rağmen çalışmamızda HT hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar TSH düzeyi açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. TSH düzeyinin HT'li hastalarda tiroid kanseri gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızda HT hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar arasında ST3, ST4 ve Kalsitonin karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Hashimoto tiroiditli hastalarda ST3, ST4 ve kalsitonin düzeylerinin tiroid kanseri gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızda ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (-), ANTI-Tg: (-) ve ANTI-TPO: (+), ANTI-Tg: (+) ve ANTI-TPO: (+) saptanan BG'li hastalarda tiroid kanseri görülmeleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı, tiroid kanseri gelişimi üzerine etkileri olmadığı görüldü.

Çalışmamızda BG hastalarında tiroid kanseri olan hastalar ile tiroid kanseri olmayan hastalar arasında TSH, ST3, ST4, TRab ve Kalsitonin karşılaştırıldığında TRab açısından ( $p<0.05$ ) anlamlı fark saptandı. Tiroid kanseri olan hastalarda TRab 'ın daha düşük olduğu saptandı. TRab düşüklüğünün BG'li hastalarda tiroid kanseri gelişimi üzerindeki etkisi tartışılabilir. Kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla sayıda hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer parametreler arasında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Literatüre bakıldığında çalışmamız ile benzerlik göstermekte olup Erbil ve ark. yaptığı çalışmada tiroid kanseri saptanan BG'li hastalar ile tiroid kanseri saptanmayan BG'li hastalarda tiroid hormon düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (163).

Tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda multisentrisitenin değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Konturek ve ark. yaptığı (147) çalışmada PTK içeren HT'li hastalar ve PTK içeren HT olmayan hastalar multisentrisite açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında multisentrisite açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız literatürdeki veriler ile benzerlik göstermekte olup tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda multisentrisite daha çok görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda multisentrisitenin değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Yano ve ark. yaptığı çalışmada PTK içeren BG'li hastalar ile PTK içeren ötiroid hastalar karşılaştırıldığında multisentrisite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (169). Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan BG'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında multisentrisite açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda multisentrisite daha sık oranda görülmesine rağmen istatistiksel açıdan farklılık taşımamaktadır.

Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT'li ve BG'li hastalar birbirleri arasında multisentrisite açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadığı tespit edildi. Otoimmün tiroid hatalıklarında multisentrisite görülme sıklığının benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT ve NG'li hastalar birbirleri arasında kapsül invazyonu açısından karşılaştırıldığında HT'li hastalarda daha az oranda tiroid kapsül invazyonu görülmesine rağmen istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde bakıldığında tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda tiroid kapsül invazyonu görülme sıklığı açısından çelişkiler mevcuttur. Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan BG'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında kapsül invazyonu açısından karşılaştırıldığında BG'li hastalarda NG'li hastalara göre 2 kat daha az oranda tiroid kapsül invazyonu saptanmasına rağmen istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı, bunun nedeni BG'li hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT'li ve BG'li hastalar birbirleri arasında kapsül invazyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Tiroid kanseri saptanan otoimmün tiroid hastalıklarında istatistiksel olarak kapsül invazyonu açısından benzerlik olduğu görüldü.

Çalışmamızda HT'li ve NG'li, BG'li ve NG'li, HT'li ve BG'li hastalar birbirleri arasında damar invazyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı.

Tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda lenf bezi metastazının değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Konturek ve ark (147) yaptığı çalışmada PTK bulunan HT'li ve PTK bulunan HT olmayan hastalar servikal santral lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark görülmüş. HT'li hastalarda lenf nodu metastazının daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında lenf bezi metastazı açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki veriler literatürden farklı olarak HT'li hastalarda lenf nodu metastazı NG olan hastalarla benzer oranda görülmektedir.

Tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda lenf bezi metastazının değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Yano ve ark. yaptığı çalışmada PTK ile birliktelik gösteren BG'li hastalar ve ötiroid hastalar karşılaştırıldığında lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (169). Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan BG'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında lenf bezi metastazı açısından karşılaştırıldığında ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermekte olup, BG'li hastalarda lenf nodu metastazı otoimmün tiroid hastalığı olmayan hastalar ile benzer oranlarda gözükmektedir.

Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan HT'li ve BG'li hastalar birbirleri arasında lenf bezi metastazı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalıklarında lenf nodu metastazının benzer oranda olduğu görüldü.

Tiroid kanseri saptanan HT'li hastalarda uzak organ metastazının değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında fazla sayıda hasta içeren uzun süreli çalışmalar HT'li hastalarda tiroid kanserlerinin HT olmayan hastalara göre tiroid kanseri metastazının ve tekrarlama ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bunun nedeni olarak lenfositik cevabın tümör büyümesi ve metastaz potansiyelini sınırladığı belirtilmektedir (170,171,172). Çalışmamızda ise HT'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında uzak organ metastazı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı.

Tiroid kanseri saptanan BG'li hastalarda uzak organ metastazının değerlendirilmesi amacıyla literatüre bakıldığında Yano ve ark. yaptığı çalışmada BG'li hastalar ile birliktelik gösteren PTK ile ötiroid hastalar ile birliktelik gösteren PTK karşılaştırıldığında uzak organ metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (169). Çalışmamızda literatür ile benzerlik göstermekte olup BG'li ve NG'li hastalar birbirleri arasında uzak organ metastazı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tiroid kanseri HT'li ve BG'li hastalar uzak organ metastazı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark saptanmadı.

BG'li hastalarda tiroid kanseri progresyon ve prognozu tartışmalıdır. Yapılan önceki çalışmalarda BG hastalığı ile birliktelik gösteren tiroid kanserleri, ötiroid hastalarla birliktelik gösteren tiroid kanserleri ile karşılaştırıldığında genellikle daha

agresif ve metastatik bölgesel lenf nodları ile birliktelik göstermektedir (17,19,173,174,175,176). Ancak bazı çalışmaların sonuçları uyumsuzluk göstermektedir, BG'li hastalarda tiroid kanserinin agresif seyrettiği vurgulanmamıştır, ancak bahsedilen çalışmalar retrospektif olup ve farklı klinik ve histolojik parametreler kullanılmıştır (152,166,177,178). Geniş sayıda hasta içeren prospektif çalışmalarda BG'li hastalarda tiroid kanserinin ötiroid hastalara göre agresif seyrettiği belirtilmiştir (179). Bizim çalışmamızda retrospektif bir çalışma olup BG'li hastalarda tiroid kanserlerinin daha agresif seyrettiğine dair bir sonuca varılmamıştır.



## 6. SONUÇ

Hashimato tiroiditi ve Basedow-Graves hastalıklarının tiroid kanserleri ile arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda Hashimato tiroiditi ile Basedow-Graves hastalarının tiroid kanserleri arasındaki kuvvetli bir ilişki gösterilebilirken, bazı çalışmalarda bu kuvvetli ilişki gösterilememiştir. Bu etnik köken farklılığı, coğrafi farklılık, popülasyonlardaki cinsiyet oranlarındaki farklılıklar, tiroidektomi endikasyonlarındaki farklılıklar, patoloji tanımlama ve yorumlama farklılıkları, tiroid operasyon genişliğindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda tiroid kanserinin Hashimato tiroiditli hastalarda en fazla, Basedow-Gravesli hastalarda ise en az görüldüğü anlamlı olarak saptandı. Hashimato tiroiditli hastalarda tiroid kanseri görülme yaşının Nodüler guatrli hastalara göre daha erken yaşta görüldüğü saptandı. Nodüler guatrli hastalarda tiroid kanserinin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi. Tiroid kanseri olan Nodüler guatrli hastalarda median dominant nodül boyutunun tiroid kanseri olmayanlara göre daha küçük olduğu saptandı. Basedow-Gravesli hastalarda tümör boyutunun Hashimato tiroiditi ve Nodüler guatrli hastalara göre daha küçük olduğu görüldü. Basedow-Graveli hastalarda papiller mikrokarsinom görülme sıklığının Hashimato tiroiditli ve Nodüler guatrli hastalara göre daha fazla olduğu bulundu. Tiroid kanseri olan Basedow-Gravesli hastalarda TRab 'ın daha düşük olduğu saptandı. Tiroid kanseri olan Nodüler guatrli hastalarda TSH'nin daha yüksek olduğu belirlendi. Tiroid otoantikörlerinin tiroid kanseri gelişimi üzerine etkisi olmadığı belirlendi.

Bizim çalışmamız total ya da totale yakın tiroid ameliyatı olmuş hastaları içeren retrospektif bir çalışmaydı. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut olup, bunlar hastalarımızın medikal tedavileri konusunda bilgimizin olmaması, hastalarımızın tiroid operasyon nedenlerinin bilinmemesi, aynı zamanda hastaların progresyonu hakkında fikrimiz olmamasıydı. Bu yüzden Hashimato tiroiditi ile Basedow-Graves hastalarının tiroid kanserleri arasındaki ilişkide kesin yargıya varmamızı engelledi. Bu yüzden, kesin yargıya varabilmek için fazla sayıda hasta sayısı bulunan prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yinede Hashimato tiroiditli ve

Basedow-Gravesli hastaların periyodik olarak fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yapılması, nodül ile birliktelik gösterdiklerinde tiroid kanserleri açısından daha dikkatli olmak gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Su DH, Liao KM, Hsiao YL et al. Determining when to operate on patients with Hashimoto's thyroiditis with nodular lesions: the role of ultrasound guided fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2004; 48: 622-629
2. Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V, 2007 Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. *Current concepts. Hell J Nucl Med* 10:6-8
3. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al, 2007 Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 17: 609-612
4. Hashimoto H, 1912 Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Archiv für Klinische Chirurgie* 97: 219-248
5. Dailey ME, Lindsay S, Skahan R 1955 Relation of thyroid neoplasm to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 70:291-297
6. Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, Takano K 2007 Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 46: 547-550
7. Hirabayashi RN, Lindsay S 1965 The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 121: 243-352
8. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H 2008 Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 150: 49\_52
9. Crile GJ 1978 Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 147: 350-352

10. Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E 1985 The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's Thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 98: 1202-1206
11. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E, Clark OH, Duh QY 2008 Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid* 18: 729-734
12. Nikiforov Y, Biddinger PW, Thompson LDR: Diagnostik pathology and molecular genetics of the thyroid . Baltimore , Md.; Philadelphia: Wolters Kluwer Health /Lippincot Williams & Wilkins ; 2009
13. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, Belfiore A: Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, 98(3): 1014-1021
14. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A et al.: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999, 84(2): 561-566
15. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, Marechaud R, Barbier J: Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *The British journal of surgery* 2000, 87(8): 1111-1113
16. Means JH. *The thyroid and its diseases*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1937; 482
17. Belfiore A, Garofolo MR, Giuffida D et al (1990) Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves ' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 830-835

18. Gul K, Di Ri Koc A, Ki Yak G et al (2009) Thyroid carcinoma risk in patients with hypertyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis. *Minerva Endocrinol* 34:281-288
19. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D et al. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2805-2809
20. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 826-829
21. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, Ingbar SH. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Eng J Med* 1988; 318: 753-759
22. Campbell, P.N. et al., Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, 1956. 271 (6947): p. 820-1.
23. Adams, D.D. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1958. 18 (7): p. 699-712.
24. Jacobson, D.L. et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997. 84(3): p. 223-43.
25. Yıldırım S, İşgör A: Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul; 2000: 139-152.
26. Hanks JB. Thyroid. Sabiston D.C (ed). *Textbook of Surgery*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001: 603-628.

27. O'Donnell AL. Hyperthyroidism: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 14: 241-252.
28. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999: 1661-1687.
29. Greenspan FS. The Thyroid Gland. Basic & Clinical Endocrinology 7th edition. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw-Hill. 2004;215-294.
30. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
31. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000;343:1236-1248.
32. Gullu S. Tirotoksikozlar. İç Hastalıkları 2th edition. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). Güneş Kitabevi, Ankara. 2003; 2193-2210.
33. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocr Rev. 2003; 24: 802-835.
34. Davies TF. The pathogenesis of Graves' Disease. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia. 2004; 457-473.
35. Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29: 417-424.
36. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ. 2003;168:575-585.

37. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. Eur J Endocrinol. 2003; 148: 1-9.
38. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 605-618.
39. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia. 2004; 474-487.
40. Fatourehchi V. Localized myxedema and thyroid acropachy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004; 488-499.
41. Büyüköztürk K., Molvalılar S.,Tiroid Hastalıkları. İç hastalıkları 2007 S: 374-379
42. Kabalak T. 2003 Tirotoksikozlar, Graves hastalığı. Taylan Kabalak, Candeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün, Endokrinoloji El Kitabı s: 213
43. Braverman L.E.,Uriger R.D.,The Thyroid.Lipincott Williams and Wilkins 2000
44. Reed Larsen, Sidney H. Ingbar 1992 The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology s: 357-437
45. Burch H. B. ,Bahn R. 2006 Graves opthalmopathy. Lesile De Groot & J. Larry Jameson. Endocrinology 5. ed. S:2029
46. Kabalak T. 2009 Tirotoksikozlar. Tiroid el kitabı. S: 405-491
47. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson L., Harrison

İç Hastalıkları Prensipleri S: 2069-2078

48. Klee & Hay 1997. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol and Metab. Clinics North America* 26-4: 763
49. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731–1738.
50. Harvey A. Ziessman, Janis P. O'Malley, James H. Thrall. *The Requisites Nuclear Medicine*. Missouri A Harcourt Health Sciences Company, 2006: 71-112
51. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002; p: 432-449
52. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease /Thyroiditis In *Endocrinology* De Groot LJ WB Saunders Co 1995; p: 726-741
53. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM: The incidence of thyroid disorders in community: a twenty year follow up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
54. Kolođlu S, Erdoğan G. *Endokrinoloji Temel ve Klinik, Kronik tiroditler*, Nobel Tıp Kitabevi 2005; 4: 270-271.
55. S.A. Ivarsson, U.B. Ericsson, K.O. Nilsson, J. Gustafsson, L. Hagenas, A. Hager, C. Moell, T. Tuvemo, O. Westphal, K. Albertsson-Wikland, et al., Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy, *Acta Paediatr.* 1995; 84: 63–65.
56. Özata M, *Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Tiroditler*, Epsilon yayıncılık



2005; 9: 213-241.

57. Livolsi VA: The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid* 1994; 4: 333-339.
58. Giordano C, Stassi G, De Man'a R, Tarado M, Richiusa P: Potantial involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275: 960-963.
59. Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1974 Mar; 5(2); 161-70.
60. Amino N, Yabu Y Miyai K, et al. Diferantiation of thrototoxicosis induced by thyroid destruction from Grave's disease. *Lancet* 1978; 2;34.
61. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, et al. Asociation of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 206 Mar; 25(2): 240-5.
62. Mocelin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 207; 21(10): 79-81.
63. Beterle C, Gregio NA, Volpato M Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 198; 83: 1049–105.
64. DeGrot L, Jameson L, Burger H, et al. *Endocrinology.* 4 th. ed. U.S.A 201; vol 2:1471- 1480.
65. Wolina, U, Schreiber, G. Polyglandular autoimmune syndrome type I (Schmidt's syndrome) in patients with autoimmune conective tissue disorders. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.* May 203; 17(3): 371-372.
66. Manuela Ditmar and George J. Kahaly. Polyglandular Autoimmune Syndromes:

Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 203; Vol. 8, No. 7 2983-292.

67. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, et al. Thyroid disease in Sjögren syndrome. Arthritis Rheum 1980; 23:1326.
68. Larsen PR, Davies TF. The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology 10 th edition, WB Saunders Company, 2003; p:436.
69. Saravan P. et al. 2001. Thyroid autoantibodies. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30(2),p: 315.
70. Rodien P, Madec AM, Rajas JR, Bornet H, Carayon P ve Orgiazzi J. Antibodydependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: Relationship to anti-thyroidperoxidase antibodies. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism;1996;81(7).
71. Dayan CM ve Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. New England Journal of Medicine, 1996; 335(2), p: 99-107.
72. Hegedus L. 2001 Thyroid ultrasound. Thyroid autoantibodies. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30 (2), p: 339
73. Özata M. Hashimoto Tiroiditi. Klinik Endokrinoloji. Kabalak T. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, p: 59-76
74. Belfiore A.2001. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30 (2), p: 361
75. Hegedüs L, Hansen JM, Rasmussen UF, Hansen BM and Madsen MH. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. Clinical Endocrinology, 1991; 35, p: 235-238

76. Diacinti D, Salabe GB, Olivieri A, D'Erasmus E, Tomei E, Lotz-Salabe H, Demartinis C. Efficacy of L-thyroxine (L-T4) therapy on the volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter *Minerva Med* 1992; 83, p: 745-751
77. Padberg S, Heler K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? *Thyroid* 2001; 11, p: 249-255
78. Chiovata L, Martino E. 2001. Thyroiditis. Aldo Pinchera. *Endocrinology and Metabolism S*: 189
79. Takasu, N, Komiya, I., Asawa, T., Nagasawa, Y., Yamada, T. Tests for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*, 1990; 336, p: 1084-1086.
80. Roland gartner, Barbara C.H. Gasner, Johannes W. Dietrich, Bjarne Krebs, and Matthias W. A. Angstwurm. Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase antibodies concentrations *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(4), p: 1687-1691
81. Burinardi F Charles et al. Schwartz principles of surgery. In: Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork 2010:1343-1408
82. Braverman EL, Utiger DR. The thyroid a fundamental and clinical text. In: Schneider BA, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 889-905.
83. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser daire başkanlığı.

84. Biersack HJ, Grünwald F(ed). Thyroid Cancer. Second edition, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2005:1-21.
85. Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
86. Skandalakis JE et all. Skandalakis Cerrahi Anatomi: modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Ed: Başaklar AC. (Skandalakis surgical anatomy). Palme yayıncılık İstanbul: 2008
87. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D.Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): Prognostic factors, management and outcome in 403 patients. EJSO 2006: 32; 1144-1148.
88. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 495-564.
89. McDougall IR. Management of thyroid cancer and related nodular disease. Springer Verlag London Limited 2006;1-382.
90. Classification of Primary Thyroid Tumours, Online Seminars and tutorials, department of Pathology, SGPGIMS, Lucknow, India.
91. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol 1985; 108: 55-60.

92. Hirabayashi RN, Lindsay S. The relationship of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 243-252.
93. Alderson MR. Epidemiology. In: *Thyroid Cancer*. Duncan W (ed). Springer -Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980;1-22.
94. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
95. Kaplan MM. Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The Thyroid*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;996-1010.
96. Cooper DS et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. “The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer” *Thyroid*, 2009
97. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1351-1361.
98. Salvatore G, Giannini R, Faviana P et al. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (10): 5175–5180.
99. Kukora JS. Tiroid Kanseri. Cameron JL (ed). *Güncel Cerrahi Tedavi-1*. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul 2001; 11: 583-589.
100. Blake Cady MD. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness. Clark OH, Duh OY (ed) *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders. Philadelphia.1997; 26: 197-216.

101. Clark OH, Lal G. Thyroid, parathyroid and adrenal. Brunicardi FC, et al, ed. Prin
102. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. N Eng J Med 1998; 338; 297-306.
103. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer 1989; 63: 908-11.
104. Chan JK. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. Histol Histopathol 1990; 5: 241-57.
105. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 564-72.
106. Evans HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986; 85: 77-80.
107. Johnson TL, Llyud RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC., Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 22-7.
108. Düren M, Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji. İçinde: Tiroid Kanseri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp kitabevi; 2005. 35-48.
109. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. Hum Pathol 1997; 28: 47-53.
110. Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. Surg-Oncol-Clin-N-Am-2008;17:57-70  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2007.10.012> PMID:18177800

111. Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surgical Clinics of North America* 2009;89:1171-1191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.013>  
PMid:19836491
112. Townsend MC et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. In: Hanks BJ. *Thyroid*. Saunders Elsevier, 17th edition, Philadelphia 2004: 947-999.
113. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442:71-76.PMid:12536317
114. Lee SS, Ross SD, Mulder EJ. Overview of follicular thyroid cancer. 2012
115. Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011; E pub, ID384213.
116. Rostan GG, Zhao H, Camp LR. RAS mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J of Clin Oncol* 2003;21:3226-3235.  
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.130> PMid:12947056
117. Feldman PS, Horvath E, Kovacs K. Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer*. 1972; 30(5): 1279-1285.
118. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc*. 1984; 59: 851–855.
119. Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroid Karsinomu, İn.: İşgör A. *Tiroid Hastalıkları*

ve Cerrahisi. 2000; 8: 383-389.

120. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998; 82: 2638-2648.
121. McDougall IR. Thyroid Nodules, in *Thyroid Disease In Clinical Practice*. Oxford Press; 1992.
122. Rosai J, Caracangui M, DeLellis R. Tumors of the thyroid gland. In *Atlas of Tumor Pathology (series 3) Fascicle*. Rosai J, Sobin L, eds. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
123. Gökhan Adas, Mine Adas, Filiz Özüiker, Adem Akçakaya  
S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü  
*Okmeydanı Tıp Dergisi* 28(Ek sayı 1):26-34, 2012  
doi:10.5222/otd.suppl.2012.026
124. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 823-837.  
<http://dx.doi.org/10.016/j.ecl.2007.04.001>
125. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008; 37: 481-496.
126. Barbet J, Campion L, Kraeber BF, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6077-6084.  
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0044>



127. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.  
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0403> PMID: 19469690
128. Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475
129. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-293.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.142.3.289> PMID:17372055
130. Neff LR, Farrar BW, Kloos TR. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 525-538.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.003>
131. Tuttle M, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. 2012.  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
132. v Gosnell JE, Clark HO. Surgical approaches to thyroid tumors.. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 437-455.
133. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 568-621.  
PMid: 17623612
134. Rahman A G. Extend of surgery for differentiated thyroid

cancer: Recommended guideline. *Oman Medical* 2011;1: 56-58.  
<http://dx.doi.org/10.5001/omj.2011.15>  
PMid: 22043383 PMCID: 3191614

135. Ark N, Zemo S, Nolen D, Holsinger FC, Weber RS. Management of locally invasive well differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 145-155.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2007.10.009>  
PMid:18177804

136. Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncology* 2011; 1-5.

137. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma; massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006; 30: 780-786.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-0270-z>  
PMid:16411013

138. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166:5-11.  
<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0631>  
PMid:21890651

139. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology* 2011; 24: 44-52.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.165>  
PMid: 21455200

140. Moo-Young AT, Traugott LA, Moley FJ. Sporadic and familial medullary

thyroid carcinoma: state of the art. Surg Clin N Am 2009; 89: 1193-1204.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.021> PMID:19836492

141. Moley JF, Debenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendation for extent of node dissection. Ann Surg 1999;229:880-887.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-199906000-00016>  
PMid: 10363903 PMCID: 1420836

142. İmmüno- Onkoloji derneği tiroid kanserleri.  
[www.immuno-onkoloji.org/](http://www.immuno-onkoloji.org/) 2015 İmmüno - Onkoloji Derneği

143. Nagaiah G, Hossain A, Mooney JC, Parmentier J, Remick CS. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. Journal of Oncology 2011; ID 542358.

144. Intidhar LS, Chhbouni AM, Kraiem T et al. Thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006; 123: 175-178.

145. Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, Kusic Z, 2009 Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto 's thyroiditis. Acta Clin Croat 48: 9-12.

146. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery 1999; 126: 1070-1076

147. Konturek A, Barczynski M, Wierzbowski W, Malgorzata S and Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. Langenbeck's Archives of Surgery The Author(s) 2012 10. 1007/s00423-012-1021-x

148. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al, 2007 Increased incidence of well

-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 204: 764-773.

149. Elias E, Mazokopakis, Anastasitos A, Tzortzinis, Elpida I, Dalieraki-Ott, Athanasios N, Tsartsalis, Periklis K, Syros, Christos M, Karefilakis, Maria G, Papadomanolaki, Ioannis K, Starakis. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *HORMONES* 2010, 9(4): 312-317
150. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Hard-El G, Sidi J (1985) Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Intl Surg* 70: 205-9
151. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study
152. Gerenova J, Buyschaert M, de Burbure CY et al (2003) Prevalance of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med* 14: 321-325
153. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1705-8
154. Chao TC, Lin JD, Jeng LB, Chen MF. Thyroid carinoma with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 130-4
155. Terzioğlu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R, Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1301-2
156. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E: Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985, 98(6): 1148-1153

157. Chen YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FT, Peng CL, Sung FC, Cheng YH, Kao CH: Cancer risk in patients with Graves' disease: a nation wide cohort study. *Thyroid* 2013, 23(7): 879-884
158. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R: Outcome of Differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998, 83(8):2805-2809
159. Isik S, Gokay F, Ozuguz U, Topaloglu Oya, Tutuncu Y, Berker D, Guler S, 2010 Comparison o the prevalance and sonographic features of thyroid nodules accompanying autoimmune thyroid disease. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology*. Tom/Volume 61; Number/Number 6/2010,ISSN 0423-104X
160. G Azizi, J M Keller, M Lewis, K Piper, D Puett, K M Rivenbark and C D Malchoff. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer* 21: 6 845-852.
161. Ren M, Wu MC, Shang CZ, Wang XY, Zhang JL, Cheng H, Xu MT, Yan L, Predictive Factors of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease, *World J Surg* (2014) 38: 80-87 DOI 10.1007/s00268-013-2287-z
162. Wei S, Zabair W, Baloch, Virginia A. Livolsi. Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: an Intitutional Experience. *Endocr Pathol*, DOI 10.1007/s12022-014-9343-6
163. Erbil Y, Barbaros U, Özbey N, Kapran Y, Tükenmez M, Bozbora A, Özarmağan S. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *The Journal of Laryngology & Otology* (2008), 122, 291-295
164. Corrales EP, Principe RM, Muro SL, Regueira FM, Navarrete JMA, Grima FG,

Galofre JC, Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodüler goiter, *Endocrinol Nutr.* 2012; 59(3): 169-173

165. Erdoğan M, Erdem N, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygılı F, Yılmaz C, Tuzun M, Kabalak T. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: result of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocr* (2009) 36: 486-490. DOI 10.1007/s12020-009-9258-z
166. Hales IB, McElduff A, Crummer P et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 886-889
167. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J et al. Higher serum TSH in throid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 434-439
168. Fiore E, Rago T, Provenzale MA et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroidcancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1251-1260
169. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, Ito K. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 325-329
170. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3421-3424

171. Loh KC, Greenspan FS, Dong F et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 458-463.
172. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998; 8: 197-202
173. Cappelli C, Braga M, Martino ED, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, Cumetti D, Pirola I, Mattanza C, Cherubini L, Rosei EA. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. *Surg Today* 2006; 36: 125-130
174. Behar R, Arganini M, Wu TC, McCormick M, Straus FH, DeGroot LJ, Kaplan EL. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100: 1121-1127
175. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Kawamoto H. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2006; 93: 434-439
176. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003; 28: 205-212
177. Edmonds CJ, Tellez M. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 28: 253-259
178. Duh QY. Thyroid cancer in Graves' disease: incidental cancer versus clinical cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 356-357
179. K. Pazaitou- Panayiotou , K. Michalakis , R. Paschke. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. Department of Endocrinology-Endocrine Oncology, Thagenion Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece. *Barts and the*

London Hospital, Queen Mary University, London, UK. Department for  
Endocrinology and Nephrology Leipzig University, Leipzig, Germany.



